



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

TESIS DOCTORAL

ESTADO CUALITATIVO Y
CUANTITATIVO OSEO
GENERALIZADO EN LA
OSTEONECROSIS DE LOS
MAXILARES. EFECTOS DE LOS
BIFOSFONATOS

Marlene del Carmen García Quintana

Las Palmas, 2022

DEDICATORIA

A mi familia por apoyarme durante todos estos años del proceso de la realización del Doctorado y sobre todo por confiar en que podría sacarlo adelante.

AGRADECIMIENTOS

Durante mi paso por la Diplomatura de Fisioterapia conocí a un profesor que hoy día es mi padrino de orla, mi compañero, un amigo y el cual despertó en mí todo el interés a seguir formándome para algún día llegar a ser docente muchas gracias, Daniel David Álamo Arce.

Al terminar la Diplomatura en el curso 2009/2010 se iba a producir un cambio en las titulaciones por la implantación del Plan de Bolonia el cual nos iba a permitir realizar estudios superiores y poder acceder a los programas de doctorado que se ofrecían en nuestra Universidad. Pues en ese momento, comencé la andadura, primero con el programa de adaptación al grado que habilitaron para que todos los diplomados pudiéramos tener acceso a la nueva titulación. Esto supuso que estaríamos en clase con los propios profesores que nos habían impartido las clases durante la diplomatura. Comenzamos con Bioestadística una asignatura nueva para nosotros e impartida por “la mejor” la Doctora María del Pino Quintana Montesdeoca, gracias a ella pude entender como extrapolar los datos de nuestra intervención en Fisioterapia a través de números. Todo ello provocó un mayor entusiasmo para acceder al doctorado e iniciar la carrera docente e investigadora en la cual Pino fue siempre a mi lado no sólo como profesora y guía del proceso sino como confidente y amiga en todos y cada uno de los momentos no tan buenos.

Antes incluso de matricularme en el programa de doctorada conocí, gracias a David, al que hoy es mi director de tesis Manuel Sosa Henríquez, catedrático de medicina, director de Unidad de Metabolismo óseo del Hospital Universitario Insular Materno Infantil. A partir de ese momento comenzamos con el duro trabajo del estudio y creación de base de datos. Tengo que agradecer a su equipo el doctor Diego Hernández Hernández, la enfermera Noemí Vega Rodríguez y el técnico Néstor Rocha Sánchez, por mostrar en todo momento su empatía y su ayuda en la realización de las pruebas y en la recopilación de los datos.

Con el trabajo ya en marcha quedaba ponerse a interpretar y redactar cada uno de los hallazgos encontrados y como siempre Manuel y Pino estaban al pie del cañón

encargándose no sólo de facilitarme el aprendizaje que supone un estudio de estas características sino arrimando el hombro en todas las partes del proyecto.

Los dos últimos años del doctorado han sido bastante tormentosos por varias razones primero por todo lo que ha supuesto la llegada de la Pandemia COVID-19 y consecuencia de ello las numerosas negativas de las posibles revisiones de trabajos de las revistas científicas; no sólo en nuestra línea de investigación sino en todas debido a que el interés durante este tiempo fueron todos los estudios y análisis relacionados con el virus. Mi eterno agradecimiento a Manuel y Pino por preocuparse siempre de mi bienestar psicológico como doctoranda que en muchas ocasiones flaqueó con impotencia y enormes ganas de abandono.

Esta trayectoria llega a su final con la elaboración de este manuscrito y con el apoyo de un pequeño “grupo de investigación” que hemos formado varios Fisioterapeutas, muchas gracias, David Álamo, Raquel Medina e Irene Rodríguez. Aunque la línea de investigación del equipo es totalmente diferente a la que llevo con mi tesis doctoral siempre me he sentido arropada e integrada por los compañeros animándome en todo momento a terminar esta fase que no es más que el comienzo a la difícil andadura de la docencia e investigación.

Finalmente, muchísimas gracias a mi familia y mi marido por soportar las diferentes etapas del proceso brindándome siempre comprensión y apoyo para seguir adelante dándome el valor suficiente para conseguir el objetivo.

ÍNDICE

CAPITULO 1. RESUMEN Y ABSTRACT	1
CAPITULO 2. INTRODUCCIÓN	6
2.1. OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	7
2.2. BISFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	8
2.3. ETIOPATOGENIA DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	10
2.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	12
2.4.1 Prevalencia.....	12
2.4.2 Incidencia.....	13
2.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	13
2.6. FACTORES DE RIESGO OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	15
2.6.1 Factores sistemáticos.....	15
2.6.2 Factores locales.....	17
2.7. ESTADÍOS DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	17
2.8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	18
2.8.1 Criterios clínicos.....	18
2.8.2 Pruebas complementarias.....	18
2.8.3 Estudio histológico. Biopsia.....	19
2.9. PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	20
2.9.1 Vacaciones terapéuticas.....	20
2.9.2 Estrategias de prevención.....	21
2.10. TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	26
2.10.1 Estadío 1.....	26
2.10.2 Estadío 2.....	27
2.10.3 Estadío 3.....	28
CAPITULO 3. MÉTODOS	31
3.1. MATERIAL Y MÉTODOS.....	32

3.1.1 Criterios de inclusión.....	32
3.1.2 Exploración física.....	32
3.1.3 Absorciometría radiológica dual o densitometría ósea (DEXA).....	32
3.1.4 Trabecular Bone Score (TBS).....	33
3.1.5 Ultrasonografía cuantitativa (QUS).....	33
3.1.6 Diagnóstico de las Fracturas.....	34
3.1.7 Análisis estadístico.....	34
3.1.8 Aspectos éticos y legales.....	34
CAPITULO 4. RESULTADOS	35
CAPITULO 5. DISCUSIÓN	41
CAPITULO 6. CONCLUSIONES	46
CAPITULO 7. PROPENSITY SCORE MATCHING	48
7.1. DESCRIPCIÓN DEL PROPENSITY SCORE MATCHING.....	49
7.2. PROCEDIMIENTO DEL PROPENSITY SCORE MATCHING.....	51
7.2.1 Realizar una regresión logística.....	51
7.2.2 Emparejar.....	51
7.2.3 Verificar.....	51
7.2.4 Realizar un análisis multivariado sobre la base de la nueva muestra	51
7.3. FORMULA DEL PROPENSITY SCORE MATCHING.....	51
7.4. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL PROPENSITY SCORE MATCHING.....	52
7.5. LA ONM NO SOLO ES PRODUCIDA POR BIFOSFONATOS: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES QUE UTILIZA LA COINCIDENCIA DEL PROPENSITY SCORE MATCHING EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	53
7.5.1 Objetivos.....	54
7.5.2 Material y Métodos.....	54
7.5.3 Resultados.....	58

7.5.4 Discusión.....	64
7.5.5 Conclusiones.....	66
BIBLIOGRAFÍA	67
ANEXOS	80

ABREVIATURAS

ONM: Osteonecrosis de Maxilares.

DMO: Densidad Mineral Ósea.

TBS: Trabecular Bone Score.

QUS: Ultrasonografía del Calcáneo.

BUA: Atenuación Ultrasónica de Banda Ancha.

SOS: Velocidad del Sonido.

QUI: Índice de Ultrasonido Cuantitativo.

DXA: Densitometría Ósea.

i.v.: Vía intravenosa.

VO: Vía Oral.

ASBMR: American Society for Bone and Mineral Research.

AAOMS: Academia Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales.

BF: Bifosfonatos.

BRONJ: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.

OMRB: Osteonecrosis de Maxilares relacionada a los bifosfonatos.

CTX: telopéptidos C-terminales del colágeno tipo I.

SNP: polimorfismos de un solo nucleótido.

COL1A1: Colágeno tipo I Alfa1.

RANK: Receptor Activador del factor Nuclear-Kap-pa B.

MMP2: Matriz Metalopeptidasa 2.

OPG: Osteoprotegerina.

OPN: Osteopontina.

Rx: Radiografía.

TC: Tomografía Computarizada.

RM: Resonancia Magnética.

ADA: Asociación Dental Estadounidense.

FDA: Food And Drugs Administration.

IMC: Índice de Masa Corporal.

PSM: Propensity Score Matching/ Pareamiento por Puntaje de Propensión.

DE: Desviación Estándar.

IQR: Rango Intercuartil.

χ^2 : Chi-cuadrado.

BIC: Criterio de Información de Bayes.

PTH: La Hormona Paratiroidea Sérica.

25-OHD: 25-hidroxi-vitamina D.

TCV: Coeficientes Totales de Variación.

OC: Osteocalcina.

P1NP: Propéptido N-terminal de Colágeno tipo 1.

TRAP5 β : Fosfatasa Ácida Resistente a tartrato 5 β .

TSH: Hormona estimulante del Tiroides.

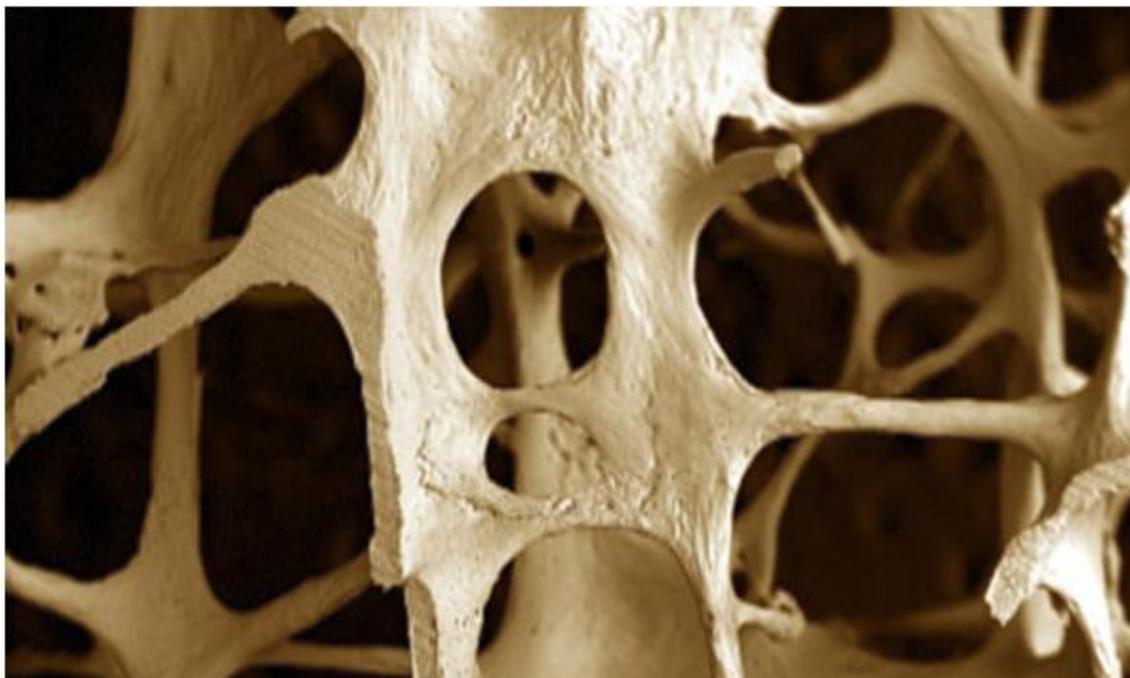
PTH: Hormona Paratiroidea.

ÍNDICE DE TABLAS

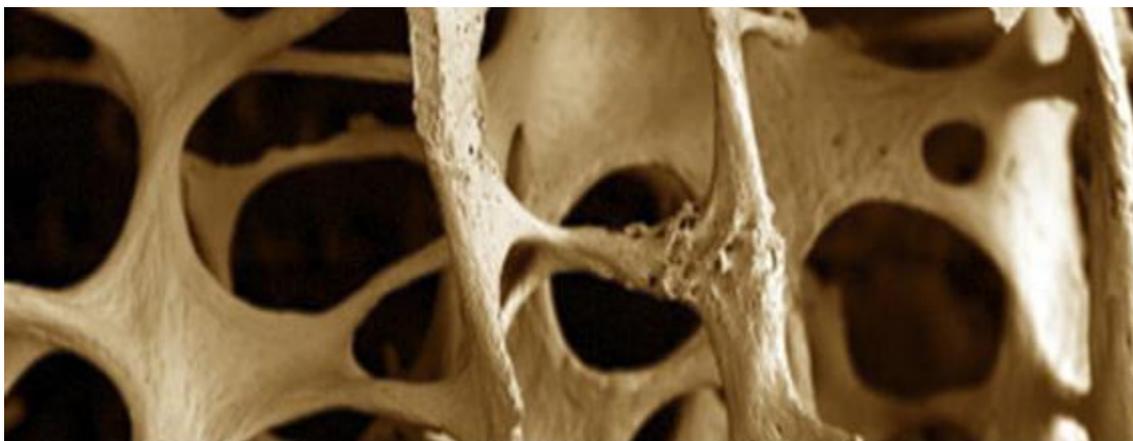
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES Y ESTILOS DE VIDA DE LOS PACIENTES AFECTOS DE ONM Y LOS CONTROLES	36
TABLA 2. COMORBILIDAD DE LOS PACIENTES AFECTOS DE ONM Y LOS CONTROLES....	37
TABLA 3. FÁRMACOS UTILIZADOS POR LOS PACIENTES CON ONM Y LOS CONTROLES.....	39
TABLA 4. PARÁMETROS ÓSEOS RELACIONADOS CON ASPECTOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS: DMO MEDIDA EN COLUMNA LUMBAR Y EXTREMIDAD.....	40
TABLA 5. PORCENTAJE DE DIAGNÓSTICO DENSITOMÉTRICO DE OSTEOPOROSIS EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO EN AMBOS GRUPOS.....	40
TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DE LAS POBLACIONES ANTES DEL EMPAREJAMIENTO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	59
TABLA 7. COMPARACIÓN DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELACIÓN ÓSEA, HORMONAS Y DENSITOMETRÍA ENTRE CONTROLES Y PACIENTES CON OSTEONECROSIS DE MAXILARES.....	60
TABLA 8. VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO PARA EL CÁLCULO DEL PUNTAJE DE PROPENSIÓN.....	61
TABLA 9. COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS DESPUÉS DEL EMPAREJAMIENTO POR PUNTAJE DE PROPENSIÓN.....	63
TABLA 10. REGRESIÓN LOGÍSTICA CONDICIONAL PARA LA EXPOSICIÓN A BISFOSFONATOS DURANTE 5 AÑOS.....	64

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: ALGORITMO DE PROTOCOLO DIAGNÓSTICO SEGÚN LA SECOM (46)	19
FIGURA 2: ALGORITMO DE PROTOCOLO TERAPÉUTICO (AAOMS 2007) (53)	30
FIGURA 3: PUNTAJES DE PROPENSIÓN EMPAREJADOS.....	62



CAPÍTULO 1. RESÚMEN Y ABSTRACT



CAPÍTULO 1. RESÚMEN Y ABSTRACT

RESÚMEN

La osteonecrosis de maxilares (ONM) es una enfermedad recientemente descrita cuya etiopatogenia es desconocida, aunque se ha atribuido, entre otras causas, al tratamiento prolongado con bifosfonatos. Sin embargo, mientras que la ONM es una patología localizada, la acción de los bifosfonatos es generalizada, es decir, afecta a todos los huesos. No hay estudios que muestren el estado óseo general de los pacientes con ONM.

Objetivo

Con este trabajo hemos querido estudiar en pacientes afectados de ONM dicho estado general mediante medidas cuantitativas y estimaciones cualitativas del hueso por medio de la densidad mineral ósea (DMO) y el *trabecular bone score* (TBS) y los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo (QUS), además de la presencia de otras enfermedades y la toma de fármacos (especialmente los bifosfonatos) en los pacientes con ONM que pudieran participar en su etiopatogenia.

Material y método

Estudio observacional y transversal de casos y controles, realizado en 304 pacientes de ambos sexos, en los que el grupo de casos (grupo I) estaba formado por 24 pacientes que habían sufrido una ONM, mientras que el grupo control (grupo II) estaba formado por 280 pacientes que no presentaban ONM y que recibían bifosfonatos desde un mínimo de 5 años por causas diversas. A todos ellos se les realizó una densitometría ósea (DXA, Hologic 4500 Discovery R) en la columna lumbar y en la extremidad proximal del fémur. además, se les realizó mediciones del TBS en la columna lumbar, así como de los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo (Hologic, SaharaR) en el pie dominante (QUS).

Resultados

Los pacientes afectados de ONM tenían una mayor comorbilidad que los controles, con una mayor prevalencia de las siguientes enfermedades: diabetes *mellitus*, cáncer, artritis reumatoide, hipertiroidismo, cardiopatía, arritmias, insuficiencia cardiaca e hipercolesterolemia. Por ello, el consumo de corticoides, (orales e inhalados), anticoagulantes, hipnóticos, bifosfonatos i.v. (zoledronato), y quimioterapia antineoplásica fue también mayor entre los pacientes afectados de ONM que los pacientes controles. Sin embargo, entre los pacientes con ONM el porcentaje que tomaba bifosfonatos orales fue menor. Los valores densitométricos (DMO medida en la columna lumbar L2-L4, cuello femoral y total de cadera) fueron más elevados en los pacientes con ONM en comparación con los de los controles. El TBS no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, y los ultrasonidos presentaron valores más elevados de QUI y SOS en los pacientes con ONM que en los controles. La prevalencia de fracturas por fragilidad fue similar en ambos grupos.

Conclusiones

Nuestros pacientes afectados de ONM mostraron una mayor comorbilidad y un mayor consumo de fármacos que los pacientes del grupo control, a excepción de bifosfonatos orales. Por otro lado, tanto la DMO como los parámetros ultrasonográficos mostraron valores más elevados en los pacientes con ONM que los controles. Si consideramos la DXA como una técnica medidora de la cantidad de masa ósea, y el TBS y la ultrasonografía de calcáneo técnicas estimadoras de aspectos cualitativos del hueso, podemos suponer que ni la cantidad ni la calidad óseas en general parecen estar afectadas en la ONM, siendo probablemente otro su mecanismo etiopatogénico. Los bifosfonatos orales no parecen estar entre los fármacos que participen en la etiología de la ONM, aunque si los bifosfonatos más potentes que se administran por vía intravenosa, si bien no pueden considerarse independientemente de la patología subyacente para la cual se administran.

Palabras clave: osteonecrosis, maxilares, bifosfonatos, calidad, cantidad, densitometría, ultrasonidos.

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a recently reported disease whose origin and development are unknown, although prolonged bisphosphonate treatment has been attributed, among other causes. While ONJ is a localized condition, the action of bisphosphonates is widespread and affects all bones.

Objective

No studies show the general bone status of patients with ONJ. Our study examines the general condition in patients with ONJ using quantitative measurements and qualitative estimates of bone by means of bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS) and ultrasound parameters in the calcaneus (QUS), along with other diseases and the taking of drugs (especially bisphosphonates) in patients with ONJ who may be involved in the pathogenesis.

Material and method

Observational and cross-sectional study of cases and controls, conducted in 304 patients of both sexes, in which the case group (group I) was formed by 24 patients who had suffered ONJ. The control group (group II) contained 280 patients who did not present ONJ and who received bisphosphonates over at least 5 years for various reasons. All of them underwent bone densitometry (DXA, Hologic 4500 Discovery®) in the lumbar spine and proximal femur. In addition, TBS measurements were made in the lumbar spine, as well as ultrasound parameters in the calcaneus (Hologic, Sahara®) in the dominant foot (QUS).

Results

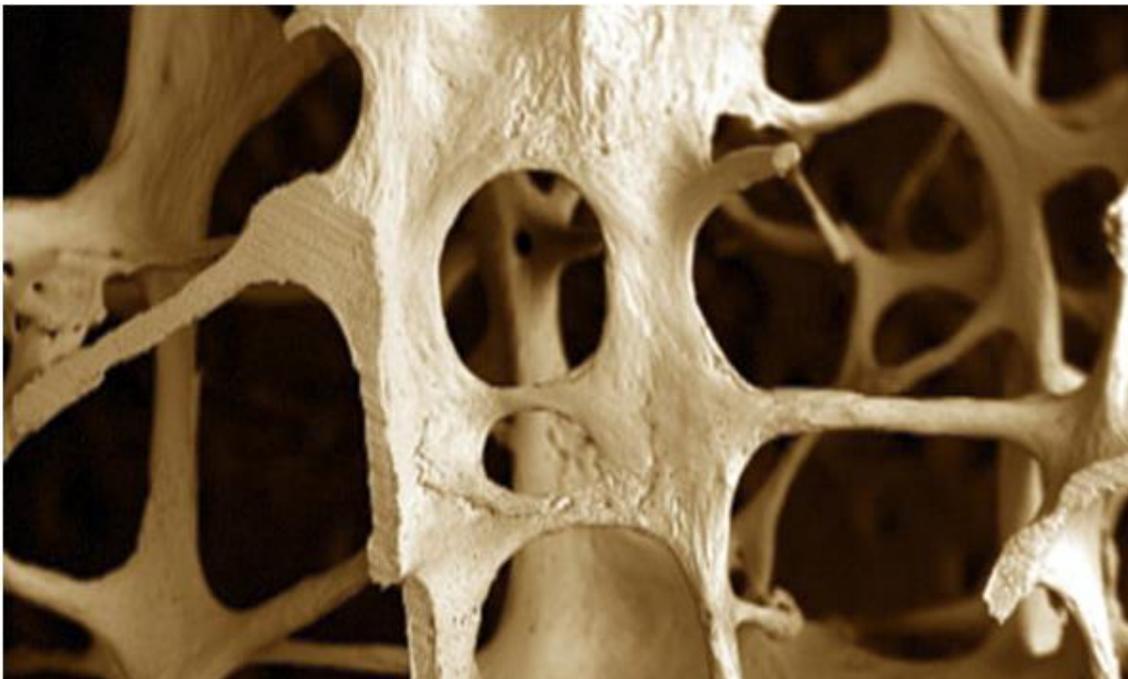
Patients suffering ONJ presented greater comorbidity than controls, with a higher prevalence of diabetes mellitus, cancer, rheumatoid arthritis, hyperthyroidism, heart disease, arrhythmias, heart failure and hypercholesterolemia. Therefore, the consumption of corticosteroids, (oral and inhaled), anticoagulants, hypnotics, bisphosphonates i.v. (zoledronate), and antineoplastic chemotherapy was also higher

among patients with ONJ than control patients. However, among the patients with ONJ the percentage taking oral bisphosphonates was lower. Densitometric values (BMD measured in lumbar spine L2-L4, femoral neck and total hip) were higher in patients with ONJ compared to those in controls. The TBS showed no statistically significant differences between the two groups, and the ultrasound showed higher values of QUI and SOS in patients with ONJ than in controls. The prevalence of fragility fractures was similar in both groups.

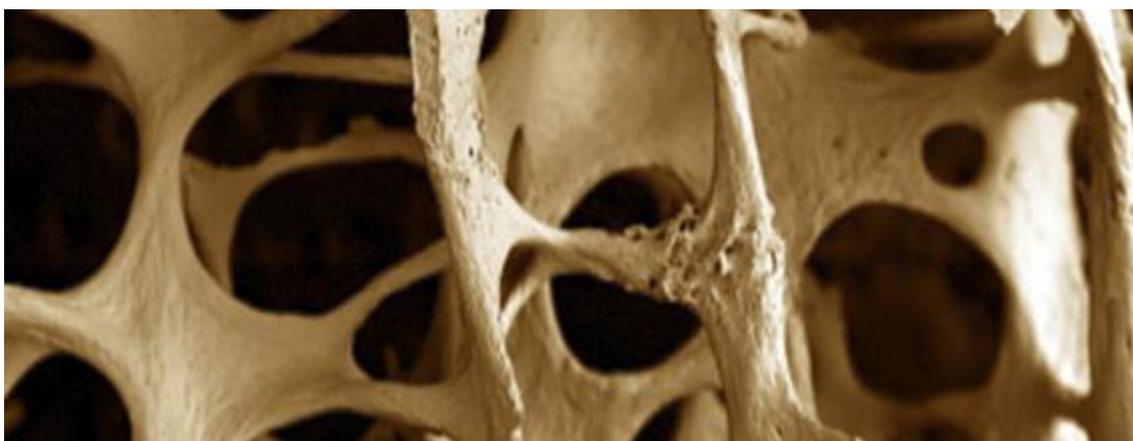
Conclusions

Patients with ONJ in our study presented greater comorbidity and a higher consumption of drugs than the patients in the control group, except for oral bisphosphonates. On the other hand, both BMD and ultrasound showed higher values in patients with ONJ than in controls. If we consider DXA as a technique for measuring the amount of bone mass, and TBS and calcaneal ultrasound estimating qualitative aspects of bone, we could assume that neither bone quantity nor quality in general seems to be affected in ONJ, and that its etiopathogenic mechanism is probably another. Oral bisphosphonates do not appear to be among the drugs involved in ONJ's origin and development, but the most potent and intravenously administered bisphosphonates are, although they cannot be considered independently of the underlying disease for which they are administered.

Key words: osteonecrosis, jaws, bisphosphonates, quality, quantity, densitometry, ultrasound.



CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN



CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN

2.1. OSTEONECROSIS DE MAXILARES

La osteonecrosis es una entidad clínica poco frecuente, asociada a una alteración del aporte sanguíneo o a una inhibición de la osteoblastogénesis e incremento de la apoptosis de los osteocitos. En el pasado, la osteonecrosis se ha relacionado con enfermedades como el lupus, la anemia de células falciformes o la enfermedad de Caisson, o con algunos tratamientos como los corticoides o la radioterapia(1).

En 2003 y 2004 se publicaron los primeros casos de un proceso que fue denominado osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes que tomaban bifosfonatos (2,3). Muchos autores la han denominado osteonecrosis de mandíbula secundaria a bifosfonatos (4). Los bifosfonatos son un grupo de fármacos que se utilizan ampliamente en un gran número de enfermedades metabólicas óseas, algunas de ellas muy frecuentes entre la población anciana, como la osteoporosis. Los casos inicialmente descritos de ONM se produjeron en pacientes que recibieron dosis muy elevadas de bifosfonatos, en un contexto de enfermedad neoplásica con metástasis, siendo un número muy bajo los casos descritos entre los pacientes que reciben estos fármacos a dosis para la osteoporosis. Aun así, se generó alarma tanto en la comunidad científica como en la población en general. La ONM tiene una etiopatogenia multifactorial, y se ha observado también en pacientes que no tomaban bifosfonatos.

Un panel de expertos de la Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral (American Society for Bone and Mineral Research - ASBMR) (5) recomendó utilizar la definición de ONM como “un área de hueso expuesto que persiste durante más de 8 semanas en ausencia de radiación previa y/o metástasis en la mandíbula”. La Academia Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) publicó una definición muy similar: los pacientes pueden tener una ONM si reúnen estos tres requisitos(6):

- 1) uso actual o previo de un bifosfonato.

- 2) presencia de hueso expuesto o necrótico en la región maxilofacial que ha persistido durante 8 semanas.
- 3) ausencia de radioterapia de los maxilares.

En España, un panel de expertos recomienda la utilización de los siguientes criterios para la definición de ONM en pacientes neoplásicos tratados con bifosfonatos intravenosos(7):

- 1) Paciente que recibió o está recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenosos.
- 2) Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular. También pueden existir casos sin exposición ósea, con dolor o fístulas, que deben ser considerados como candidatos para realizar un estudio más detallado.
- 3) El hueso expuesto presenta un aspecto necrótico.
- 4) La lesión se presenta de forma espontánea o, más frecuentemente, tras un antecedente de cirugía dento-alveolar (especialmente exodoncias).
- 5) Ausencia de cicatrización durante un periodo de, al menos, 6 semanas. La elaboración de estos criterios es muy importante, ya que permite resolver uno de los principales problemas de la ONM: su identificación o diagnóstico.

2.2. BIFOSFONATOS Y OSTEONECROSIS DE MAXILARES

Los bisfosfonatos (BF) son compuestos químicos análogos al pirofosfato inorgánico, que tienen en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esta estructura les confiere por un lado resistencia a la degradación por parte de la fosfatasa alcalina, y por otro lado dos enlaces libres que permiten la adición de cadenas laterales; que según su composición les confiere la variación de la actividad biológica y de la distinta potencia antirresortiva (8).

El mecanismo de acción de los BF permanece poco claro. Son inhibidores selectivos de la acción osteoclástica en el ciclo del remodelado óseo (9), con lo que predomina el proceso de formación ósea, consiguiendo un balance positivo de calcio y una mayor

ganancia de masa ósea. El efecto antiosteoclástico se consigue tanto por frenar la diferenciación de células precursoras comunes (stem cells hematopoyéticas) como por favorecer la apoptosis de osteoclastos maduros. Ciertos BF, fundamentalmente los más recientes y potentes, que incorporan nitrógeno a su molécula, muestran un efecto inhibitorio de la proliferación celular tumoral y de la angiogénesis (10).

Los BF administrados por vía intravenosa (IV) son usados principalmente en el tratamiento de pacientes oncológicos, incluyendo hipercalcemias malignas, metástasis óseas en tumores como cáncer de mama, próstata o pulmón, y en el manejo de lesiones líticas como mieloma múltiple (10,11).

Los BF por vía oral (VO) tienen una absorción muy baja, no superior al 1% y aún menor si no se toman en ayunas. La vida media ósea es superior a los 10 años. Están indicados principalmente para el tratamiento de la osteoporosis (12), la cual puede estar presente en el contexto de otras enfermedades, como enfermedad intestinal inflamatoria o cirrosis biliar primaria, como resultado del uso de otros fármacos, principalmente esteroides, o como consecuencia de la menopausia. Además, son utilizados para tratar condiciones menos frecuentes como la enfermedad de Paget y osteogénesis imperfecta en niños (13).

La osteonecrosis de los maxilares (ONM) parece estar causada por la combinación de falta de aporte vascular, falta de remodelado y regeneración ósea y al hecho que son los huesos del organismo que están más expuestos a las agresiones del medio exterior, ya sea a través del periodonto o por problemas dentarios que puedan desencadenar un proceso infeccioso a nivel apical. En la ONM podemos encontrar una o varias lesiones ulceradas, con exposición de hueso maxilar o mandibular, acompañada o no de zonas necróticas y/o infección, que tarda en cicatrizar más de 6 semanas pese a un adecuado tratamiento y que aparece frecuentemente tras cirugía dentoalveolar (especialmente exodoncias) (14).

2.3. ETIOPATOGENIA DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES

Actualmente es desconocida, pero existen una serie de factores con los que se ha relacionado la aparición de la enfermedad:

Alteración de la inmunidad y de los mecanismos reparadores debido a la neoplasia.

En más del 95% de los pacientes con ONM existe una neoplasia como enfermedad de base (15). Cuando existen metástasis, la enfermedad neoplásica por sí misma incrementa el riesgo de infección y se asocia a una alteración en la curación de los tejidos. Por otra parte, los pacientes con neoplasia suelen recibir medicación con efecto inhibitor sobre la inmunidad, como los inmunosupresores o los corticoides; y todo ello, en su conjunto, predispone a los pacientes oncológicos a desarrollar osteomielitis oral o a sufrir infecciones en los lugares donde se realizan extracciones dentales. De hecho, en la ONM existe un importante componente infeccioso, sobre todo por el *Actinomyces* (16). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que todos estos factores han estado presentes durante décadas atrás, y, por lo tanto, por sí mismos no explican la emergencia de la ONM en los últimos años, aunque puedan contribuir a ella.

Compromiso vascular. Dado que a la enfermedad se le ha denominado ONM, se ha estipulado que el compromiso vascular era una de las claves en su etiopatogenia. Aunque no conocemos la etiología de la ONM, sí sabemos que en la reducción de la vascularización que existe en mayor o menor medida no es el único factor etiopatogénico. Así, Hansen (16) ha informado de la normalidad del patrón vascular en 7 de 8 biopsias de pacientes con ONM, hallazgos similares a los descritos por otros autores(4). Por alguna razón que se nos escapa, ha habido tendencia a equiparar la ONM a la necrosis avascular del hueso en otros lugares, como en la cadera, cuando no existe ningún paralelismo clínico ni fisiopatológico entre ambas entidades (15,17). Puesto que en los pacientes con ONM se produce una alteración en la mucosa, mostrándose en la mayoría de ellos el hueso expuesto, se ha investigado el posible efecto de los bifosfonatos sobre la proliferación celular. Existe alguna evidencia de que los bifosfonatos a dosis elevadas, por ejemplo el zoledronato, inhiben dicha

proliferación, pero es improbable que este efecto sea en sí mismo el principal agente etiológico en la ONM (18).

Bajo recambio óseo. Se ha sugerido que un recambio óseo bajo pudiera ser un factor etiopatogénico que contribuiría al desarrollo de la ONM. De esta forma se postula la hipótesis de que los bifosfonatos, que actúan inhibiendo la resorción ósea, al utilizarse a dosis muy elevadas en los pacientes neoplásicos (precisamente en los que más frecuentemente se han descrito los casos de ONM) favorecen el desarrollo de la enfermedad maxilar; pero es difícil consolidar una hipótesis en la que la reducción del recambio óseo conduzca a una alteración en la curación de los tejidos blandos después de una intervención dental.

En los estudios histopatológicos óseos de pacientes con ONM no se ha observado “hueso congelado”. Varios autores han descrito la existencia de resorción activa en más de la mitad de los pacientes con ONM (4,16). Buscando similitud con otras enfermedades óseas, en el hipoparatiroidismo primario (en el que existe un bajo recambio óseo) no se han descrito casos de ONM, pero en la osteopetrosis sí se han publicado algunos casos de osteomielitis y osteonecrosis. En estos casos se ha atribuido el desarrollo de estas lesiones a la obliteración de la médula ósea por el hueso esclerótico (19).

Toxicidad ósea de los bifosfonatos. Los bifosfonatos son fármacos cuya acción sobre el remodelado óseo es inhibir la actividad de los osteoclastos. Por ello se ha pensado que la ONM podría constituir una manifestación ósea de esta supresión del remodelado óseo cuando se utilizan a dosis muy elevadas. Estudios histológicos realizados en pacientes con ONM han mostrado la existencia de lagunas osteocíticas vacías (16), osteocitos necróticos (4), pero también lagunas conteniendo osteocitos sanos. Incluso existen estudios que indican que los bifosfonatos reducen la apoptosis de los osteocitos. Como la ONM se ha observado sobre todo con los bifosfonatos más potentes, administrados por vía intravenosa y a dosis muy elevadas, todo esto, unido a los hallazgos histológicos, ha permitido elaborar la hipótesis de la toxicidad directa de los bifosfonatos sobre el hueso. Sin embargo, en contra de esta va el hecho de la afectación exclusiva de los maxilares y no de otros huesos, en los que los bifosfonatos

actuarían por igual. Por otra parte, no se ha descrito una disminución de la capacidad de reparación de las fracturas ni en los pacientes afectados de ONM ni en los diferentes ensayos realizados con bifosfonatos (20).

Toxicidad de los bifosfonatos en los tejidos blandos. Otra teoría es que los bifosfonatos se acumularían en el hueso alveolar, ya sea en la mandíbula como en el maxilar, produciendo toxicidad del tejido blando circundante. Los bifosfonatos no sólo actúan sobre el hueso (aunque es en el tejido óseo donde fundamentalmente ejercen su acción), sino también en otras células. Por una parte, la reacción de fase aguda que habitualmente ocurre tras la administración intravenosa de bifosfonatos produce una inhibición del enzima farnesil-pirofosfato-sintetasa (FPP), que en los monocitos inducen la activación de las células $T\gamma,\delta$ (21). En otro estudio se demostró que la proliferación de los osteoblastos existentes en el ligamento periodontal disminuía a medida que aumentaba la concentración de alendronato en el medio de cultivo (22). En los macrófagos y otras células, los bifosfonatos penetran en las mismas por un proceso de endocitosis que es unidireccional, y que, al no existir un mecanismo para eliminar este fármaco, conduciría a su acumulación. Existe la posibilidad de inflamación gastrointestinal, esofagitis y úlceras, que se observaban con mayor frecuencia cuando los bifosfonatos se administraban por vía oral a diario. Este efecto secundario probablemente representa una toxicidad por contacto similar a las ulceraciones orales observadas al chupar los comprimidos de bifosfonatos (23).

Otros. Existen estudios que asocian la diabetes como un factor de riesgo para la ONM debido a los mecanismos fisiopatobiológicos que pueden aumentar el efecto de los bifosfonatos. La ONM es una enfermedad cuya etiopatogenia es multifactorial que con frecuencia aparece en pacientes que han recibido una manipulación dental (24)

2.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES

2.4.1. PREVALENCIA

Un estudio realizado en 2008 por 15 hospitales de Corea obtuvo 254 casos de ONM de 600.000 pacientes a los que se les había recetado bifosfonatos y en

donde se estimó una frecuencia de ONM relacionada con bifosfonatos (BRONJ) de un 0,04 % (1 en 2300), con una edad media de 70 años. El 21,8% de la muestra recibió bifosfonatos intravenosos. Además, se estimó una prevalencia de 0 a 0,186% en pacientes con metástasis óseas a dosis altas de bifosfonatos (25).

2.4.2. INCIDENCIA

a) Pacientes con Osteoporosis

Bifosfonatos Orales. 1,04 a 1.69 por 100.000 habitantes (26).

Bifosfonatos Intravenosos. De 0 a 90 por 100.000 habitantes(27).

Según la duración de tratamiento. En un estudio de 13.000 sujetos la incidencia de ONM relacionada con los bifosfonatos orales fue de 0,1% aumentando un 0,21% en pacientes que los tomaron durante más de cuatro años (28).

b) Pacientes con Cáncer

En un estudio de casos y controles la incidencia de ONM a los pacientes que se les administró zoledronato fue de alrededor del 1%, de 50 a 100 veces mayor que la observada en el grupo control (0 a 0,019%; 0 a 1,8 por 10.000 pacientes con cáncer)(29). Además, se observó que la incidencia de ONM con el uso de zoledronato aumenta según la duración de su uso siendo un 0,6% los que lo toman por un año; 0,9% los que lo toman por 2 años y 1,3% los que lo toman por tres años (30).

Según los datos encontrados en cuanto a epidemiología se puede observar que la ONM es más frecuente en pacientes con cáncer con tratamiento con bifosfonatos que en pacientes con osteoporosis.

2.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES

Se han realizado muchos estudios preclínicos y clínicos sobre la fisiopatología de la ONM, pero se está investigando el mecanismo exacto por el que se produce. En particular, se están presentando muchas teorías sobre por qué este tipo de

osteonecrosis solo ocurre en la mandíbula y no en otras áreas que vamos a desarrollar a continuación:

Supresión del recambio óseo. Los bisfosfonatos inhiben la diferenciación y promueven la apoptosis de los osteoclastos, de modo que disminuyen la reabsorción y la formación de hueso. Con base en los mecanismos de acción de estos medicamentos, se informó que el recambio óseo juega un papel importante en la osteonecrosis. La razón por la cual la osteonecrosis ocurre en la mandíbula y no en otros huesos largos se explica por la fuerte supresión del recambio óseo en el hueso de la mandíbula después de la administración experimental de bisfosfonato en un estudio preclínico, y un recambio óseo cortical más rápido en el hueso alveolar humano que en los huesos largos (31).

Infeción/Inflamación. No está claramente definido si la osteonecrosis ocurre primero y luego la lesión necrótica se infecta, o si la lesión infectada se vuelve osteonecrótica. Dado que la reabsorción activa no ocurre en el hueso que contiene bisfosfonatos, el tejido infectado no se elimina por completo y puede progresar a una osteomielitis crónica. También existen evidencias experimentales que muestran que la infección y la administración de bisfosfonatos son necesarias y sirven como condiciones suficientes para la osteonecrosis.(32)

Inhibición de la Angiogénesis. Los bisfosfonatos tienen un efecto antiangiogénico (33). Se considera que la osteonecrosis es el resultado de la deficiencia en el suministro de sangre, por lo tanto, se ha sugerido que la inhibición angiogénica puede explicar la fisiopatología de la osteonecrosis. Es difícil explicar por qué la osteonecrosis se desarrolla en la mandíbula superior rica en circulación en lugar de otros huesos. Se necesitan estudios clínicos adicionales para verificar si la inhibición de la angiogénesis puede aumentar directamente la incidencia de osteonecrosis (34).

Toxicidad en Tejidos Blandos. Aunque los bisfosfonatos actúan principalmente sobre los osteoclastos, también tienen toxicidad directa sobre los tejidos blandos, como las células epiteliales orales. Los bisfosfonatos suprimen la proliferación y el transporte de queratinocitos orales, lo que puede aumentar las posibilidades de exposición ósea latente y la subsiguiente infección. Por lo tanto, varios tipos de traumatismo tisular,

como la extracción de un diente, pueden crear una lesión intraoral y provocar osteonecrosis. Sin embargo, después de llegar al torrente sanguíneo, los bisfosfonatos se excretan principalmente a través de los riñones después de unas pocas horas por lo que la concentración de bisfosfonatos en tejidos distintos del hueso es bastante baja (35).

Teorías relacionadas con el sistema inmunitario o con fracturas capilares. Los bisfosfonatos controlan la actividad de varias células que intervienen en la respuesta inmunitaria (36). Las microfracturas causadas por la masticación normal se acumulan lentamente debido al efecto supresor de los bisfosfonatos sobre los osteoclastos u osteoblastos, lo que da como resultado lesiones de osteonecrosis latentes. La invasión bacteriana de estas lesiones puede causar la progresión a una infección más profunda (37).

Los resultados de varios estudios en animales respaldarían las hipótesis mencionadas anteriormente. Sin embargo, también hay muchas evidencias contradictorias que no apoyan tales teorías. Por lo tanto, la ONM es probablemente causada por múltiples factores combinados que no pueden explicarse por un único mecanismo fisiopatológico.

2.6. FACTORES DE RIESGO DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES

2.6.1 FACTORES SISTEMÁTICOS

Duración del uso de los bifosfonatos. Como hemos explicado anteriormente los tratamientos prolongados de los bifosfonatos aumentan el riesgo de ONM (28).

Uso de esteroides. El riesgo de ONM aumenta en pacientes que toman esteroides. Se cree que esto se debe a la disminución de las células inmunitarias y al retraso en la cicatrización de heridas relacionado con el uso de esteroides, lo que a su vez exacerba la inflamación oral y aumenta el riesgo de ONM. Sin embargo, la diferencia en la incidencia de ONM causada por el uso de medicamentos se basa principalmente en los resultados de estudios retrospectivos, por lo tanto, se necesitan más estudios prospectivos (38).

Edad. La ONM muestra una tendencia creciente en pacientes de edad avanzada. En estudios locales la prevalencia aumenta en pacientes mayores de 65 años, observándose la mayor incidencia en pacientes de 75 a 79 años de edad (39).

Diabetes. El riesgo de ONM aumenta en pacientes con diabetes. Se cree que esto se debe a la disminución de la calidad ósea después de la isquemia de los capilares, la disminución de la función de las células endoteliales vasculares y el aumento de la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos causados por la diabetes, además de la disminución de la función de las células inmunitarias y el aumento de la inflamación que se observa en la diabetes (40).

Supresión de marcadores de recambio óseo. La relación entre la supresión excesiva de los telopéptidos C-terminales del colágeno tipo I (CTX), un marcador de resorción ósea, y la incidencia de ONM se ha analizado en varios estudios. Sin embargo, no se ha observado una correlación entre el nivel de CTX y la gravedad de ONM. Todavía hay mucha controversia sobre si existe una relación entre los niveles de CTX y la incidencia de ONM. En última instancia, la disminución de CTX se puede usar como marcador del uso excesivo de inhibidores de la resorción ósea, y aunque algunos estudios determinan que existe una relación con el aumento del riesgo de ONM, todavía no hay suficiente evidencia para concluir que el grado de supresión de CTX tiene valor diagnóstico o es un factor de riesgo de ONM (41).

Factores genéticos. Hay informes de que ciertos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) están relacionados con la incidencia de ONM. Lo que se ha esclarecido hasta ahora es que la mayoría de los SNP relevantes se encuentran en genes relacionados con el recambio óseo, la formación de colágeno o ciertas enfermedades óseas metabólicas, como el colágeno tipo I alfa1 (COL1A1), receptor activador del factor nuclear-kap-pa B (RANK), matriz metalopeptidasa 2 (MMP2), osteoprotegerina (OPG) y osteopontina (OPN). Como tal, a través de informes sobre la relación significativa entre ciertos SNP y la incidencia de ONM, se sugiere la posibilidad de susceptibilidad genética a la incidencia de ONM (42).

Otros. Además de los factores descritos anteriormente, la anemia (43), el hipertiroidismo, la diálisis (44) se han considerado como factores sistémicos que aumentan el riesgo de ONM.

2.6.2 FACTORES LOCALES

La ONM ocurre con más frecuencia en la mandíbula que en el maxilar, y el uso de prótesis dentales también puede aumentar el riesgo de incidencia (44).

Cirugía intraoral que invade el hueso alveolar, como la extracción de un diente.

Factores anatómicos. Las superficies óseas bucales están cubiertas por membranas mucosas relativamente delgadas, existe una irritación continua por dentaduras postizas, lo que puede conducir a la exposición de la zona y contribuir a la patología de la ONM.

Enfermedad oral concomitante. Existe una mayor frecuencia de ONM en casos con otras enfermedades gingivales, abscesos dentales.

2.7. ESTADÍOS DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES

La American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) ha descrito los siguientes estadios clínicos de la ONM(45):

Estadio I: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.

Estadio II: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor y signos evidentes de infección.

Estadio III: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes signos: fractura patológica, fístula extra-oral u osteolisis que se extiende al borde inferior.

2.8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES

Se debe diferenciar la osteonecrosis de los maxilares asociada a los bisfosfonatos (OMRB) de otras patologías que cursen con exposiciones óseas y retrasos en la cicatrización de los procesos alveolares, por lo que hay que tener en cuenta los siguientes criterios de inclusión y diagnóstico (46):

2.8.1 CRITERIOS CLÍNICOS

- Paciente que ha recibido, está recibiendo o recibió bisfosfonatos intravenosos u orales sin antecedentes de radioterapia en el territorio maxilofacial. La existencia de un antecedente de radioterapia cérvico-facial conllevará un diagnóstico diferencial comprometido entre una osteonecrosis física, química o mixta.
- Presencia de una o varias lesiones ulceradas con exposición ósea en el maxilar superior y/o la mandíbula de más de ocho semanas de evolución.
- Esta exposición ósea puede ser asintomática y autolimitada en su tamaño, o acompañarse de dolor, aumento en su extensión y formación de sequestros óseos.
- Algunos casos de OMRB pueden presentarse sin una exposición ósea franca, predominando el dolor de origen no filiado, con o sin pequeñas fístulas orales.

2.8.1 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Ortopantomografía. Técnica de imagen más utilizada. Puede no aportar información en estadios precoces de la OMRB.
- Tomografía Computarizada (TC). Puede posibilitar un diagnóstico precoz, y definir la verdadera extensión de la osteonecrosis, confirmando también el

estadio clínico y, por lo tanto, orientando hacia el tratamiento específico para cada caso.

- La Resonancia Magnética (RM) una técnica complementaria para valorar la afectación del hueso medular y partes blandas.
- Cultivos microbiológicos y antibiograma.

2.8.3 ESTUDIO HISTOLÓGICO. BIOPSIA

- La biopsia del hueso expuesto se hará obligatoriamente ante la sospecha de que el origen de la lesión guarde relación con la patología que motivó la utilización intravenosa de los bisfosfonatos, de modo primario o metastático, especialmente si se trata de enfermos con antecedentes de mieloma múltiple.
- En los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos orales se deberá hacer una biopsia ante la mínima sospecha clínica de que se trate de un carcinoma epidermoide oral, de acuerdo con las indicaciones habituales en estos casos.

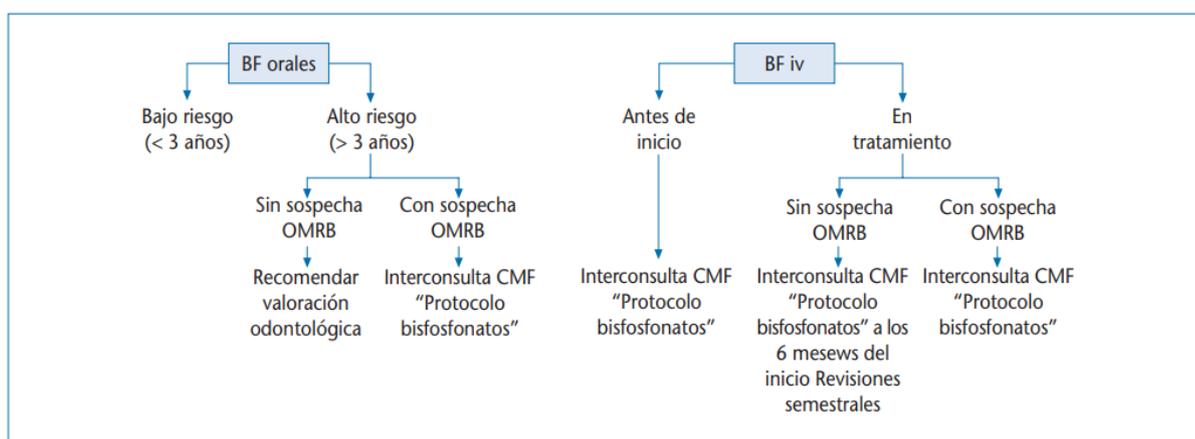


Figura 1: Algoritmo de protocolo diagnóstico según la SECOM (46).

2.9. PREVENCIÓN DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES

Se recomienda un enfoque multidisciplinario para el manejo de ONM. Al considerar el tratamiento con bisfosfonatos, hay casos que justifican una consulta dental, y la consulta adecuada no solo disminuye la incidencia de ONM, sino que también tiene la ventaja de asegurar la salud bucal del paciente (47). Existen estudios que muestran una disminución de la OMN cuando se realiza una valoración dental antes de iniciar el tratamiento (48). La educación sobre el riesgo de ONM y la consulta dental podrían ser útiles para reducir el riesgo en pacientes que toman bisfosfonatos.

2.9.1. Vacaciones terapéuticas. Se considera una estrategia que consiste en la necesidad de anular el tratamiento mediante los bifosfonatos en aquellos pacientes que tengan programado algún procedimiento dental que requiera de recuperación ósea como la extracción de dientes.

- **Pacientes que toman bisfosfonatos orales para el tratamiento de la osteoporosis.** En las pautas revisadas de 2011 del Consejo de Asuntos Científicos de la Asociación Dental Estadounidense (ADA), la recomendación es que para pacientes con un período de tratamiento con bisfosfonatos de menos de 2 años, los procedimientos dentales invasivos se realicen sin una suspensión del fármaco (49), mientras que en las directrices del Grupo de Trabajo Internacional de la ONJ, si el período de tratamiento con bisfosfonatos es superior a 4 años o si existen factores de riesgo concomitantes, se recomienda una suspensión del fármaco hasta que el hueso esté completamente curado(3). Sin embargo, según el informe de 2011, la postura de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) es que aún no hay evidencia suficiente sobre la necesidad de las vacaciones terapéuticas para sacar una conclusión. La Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) recomienda una suspensión del fármaco de 2 meses en base a un informe (50) con evidencia en fisiología ósea y farmacodinámica, por lo que es necesaria la validación clínica. Este comité recomienda de manera concluyente unas vacaciones de 2 a 4 meses.

- **Pacientes que toman bisfosfonatos intravenosos como tratamiento anticancerígeno.** El riesgo de OMRB después del tratamiento dental aumenta considerablemente en los casos de tratamiento con bisfosfonatos intravenosos a dosis altas en comparación con el tratamiento oral a dosis bajas. Sin embargo, aunque la necesidad de una suspensión de medicamentos es clara en los casos de OMRB, hay poca evidencia sobre si se necesita una suspensión de medicamentos por adelantado para la prevención, por lo tanto, es difícil llegar a una conclusión definitiva.

2.9.2. Estrategias de prevención.

Pacientes programados para la administración de bisfosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis.

- Educar al paciente sobre el hecho de que el riesgo de OMRB es bajo por el momento, pero aumenta si el tratamiento se mantiene por más de 4 años(28). Aunque no es obligatorio, la consulta dental sería útil para reducir el riesgo de OMRB al descubrir condiciones en las que la inflamación puede ocurrir fácilmente en pacientes programados para recibir inhibidores de la resorción ósea como bisfosfonatos. Las pautas específicas para los especialistas dentales son las siguientes(38):
 - a) Motivación del paciente para mantener la salud bucal.
 - b) Educación en salud bucal, como cuidado dental, revestimiento de flúor, enjuague bucal antibacteriano, etc. para pacientes.
 - c) Evaluación de dientes móviles, enfermedad gingival, remanentes de raíces, caries dental, lesiones periapicales, estados edéntulos y estabilidad de la dentadura.
- **Pacientes que reciben bisfosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis sin síntomas de OMRB.** Los factores importantes para considerar son la duración del tratamiento con bisfosfonatos y la presencia de factores de riesgo

clínico. Existe un mayor riesgo de ONM en pacientes que han recibido bisfosfonatos orales durante más de 4 años(28). Aunque el riesgo es menor que el que se observa en los pacientes de cáncer que reciben dosis altas de bisfosfonatos intravenosos, la ONM también puede ocurrir en pacientes que reciben dosis bajas de bisfosfonatos orales para la osteoporosis (51). Debido a que estos pacientes generalmente muestran síntomas más leves en comparación con los pacientes tratados por vía intravenosa y muestran una mejor respuesta al tratamiento administrado según el estadio (24), la cirugía dentoalveolar (52) no está prohibida. Si el período de tratamiento oral es superior a 4 años, o incluso si el período de tratamiento es inferior a 4 años si hay factores de riesgo concomitantes, como el uso de esteroides, (52) se debe considerar que el paciente tiene riesgo elevado de ONM . Si el estado funcional del paciente lo permite, también se debe considerar la suspensión del fármaco antes de la cirugía dental.

- **Bisfosfonatos intravenosos en pacientes oncológicos.** Una de las teorías patogénicas del OMRB es el depósito del fármaco en los osteoclastos, que explica por qué la dosis acumulada es un factor de riesgo en relación directa y por qué se puede encontrar OMRB en pacientes que han suspendido el tratamiento hace años. Por otro lado, no se han publicado casos por debajo de los 6 meses de administración del fármaco. Por esto, podríamos considerar que el hueso durante las primeras semanas de tratamiento se comporta como sano, con idéntica capacidad de regeneración. Se propone por tanto que no se contraindiquen los procedimientos invasivos que puedan ser necesarios durante los primeros 3 meses. Hay que tener en cuenta que la situación clínica de base de estos pacientes hace necesario el inicio inmediato del tratamiento por lo que este no podría diferirse por aplicar las medidas preventivas (hipercalcemia maligna, mieloma, metástasis osteolíticas, etc.) (52)

- **Antes y durante los tres primeros meses de la administración del tratamiento intravenoso (53).**
 - a) Los diferentes especialistas (oncólogos, hematólogos, ginecólogos, urólogos, etc.) deberían informar al paciente y su entorno sobre la importancia del mantenimiento de la salud bucal con relación al tratamiento y solicitar una valoración del paciente por parte del especialista en cirugía oral y maxilofacial o del odontólogo o estomatólogo, antes del inicio del tratamiento.
 - b) El especialista en salud oral deberá diagnosticar la existencia de focos infecciosos, tanto dento-alveolares como periodontales, presentes o futuros y recomendar y proceder a su inmediato tratamiento. Si precisara la realización de exodoncias deberá empezar su plan de tratamiento con este acto quirúrgico, al objeto de generar un intervalo de tiempo prudencial (15-20 días) entre la exodoncia y la primera administración intravenosa del bisfosfonato. Deberán ser exodonciados los dientes con un pronóstico incierto.
 - c) Respecto a la colocación de implantes intraóseos, no hay una recomendación explícita que lo contraindique ni estudios de casos y controles en que se demuestre asociación entre un implante correctamente osteointegrado y OMRB. No se recomienda la colocación de implantes antes de la administración IV de bisfosfonatos si se espera que no haya finalizado el periodo de osteo-integración en ese momento.
 - d) El odontólogo/ estomatólogo deberá realizar todos los tratamientos no invasivos apropiados para alcanzar un buen nivel de salud oral, informando al paciente y a su entorno sobre la importancia de este objetivo como principal medida profiláctica de la OMRB. Estos tratamientos conservadores pueden realizarse durante la administración del bisfosfonato.
 - e) El dentista deberá evaluar y corregir la posible existencia de traumatismos protéticos, especialmente sobre las superficies linguales de la mandíbula. También debe evaluar y corregir la posible presencia de exóstosis de gran

tamaño y otras prominencias óseas en caso de riesgo de futuras complicaciones, especialmente en pacientes con prótesis removibles.

- f) El dentista y el especialista médico, bajo cuyo criterio se instaurará el tratamiento intravenoso del aminobisfosfonato, deberán informar y concienciar al paciente sobre los riesgos relacionados con la cirugía dentoalveolar una vez que se ha instaurado el tratamiento, así como sobre la persistencia del riesgo de OMRB durante un largo periodo de tiempo después de su aplicación.

- **Durante la administración del tratamiento intravenoso (después de los primeros 3 meses de tratamiento) (53).**

- a) Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral e implantológica.
- b) Ante la presencia de un foco infeccioso el tratamiento de los conductos debe ser la primera indicación, procurando un mínimo trauma periapical y periodontal. Valorar cobertura antibiótica.
- c) El dentista deberá controlar periódicamente el estado de salud oral del paciente, manteniendo sus condiciones óptimas. Se recomiendan controles al menos cada seis meses.

- **Después del tratamiento intravenoso (53).**

- a) Deberá evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años de la última administración del bisfosfonato. Aunque es cierto que se ha demostrado la presencia de zoledrónico hasta 12 años después, no hay datos al respecto en la literatura de referencia y este punto permanece controvertido.
- b) El dentista deberá motivar y mantener un riguroso control de la salud oral del paciente, durante un largo tiempo.

- **Bisfosfonatos orales o bisfosfonatos intravenosos (Zometa) a una dosis anual durante tres años (53).**
 - Antes de la administración del tratamiento oral.
 - a) Los diferentes especialistas que prescriben el tratamiento deben informar y recomendar a sus pacientes la evaluación de su salud oral antes del inicio del tratamiento.
 - b) Los especialistas en salud oral tienen un plazo de 3 años para alcanzar un óptimo estado de salud oral. Durante este periodo se podrá realizar todo tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador, comenzando por los que requieran un mayor compromiso en el remodelado óseo.
 - Durante la administración del tratamiento oral.

(Debido al escaso nivel de evidencia disponible, las recomendaciones referentes a este tipo de administración oral deberán ser actualizadas constantemente). Pacientes con menos de tres años de tratamiento y sin factores de riesgo:

 - a) Los especialistas de la salud oral podrán realizar cualquier tipo de tratamiento quirúrgico y rehabilitador (implantología) que requiera el buen cuidado de su paciente.
 - b) Se deberá obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bisfosfonato oral.
 - c) Se deberá controlar periódicamente (al menos anualmente) el estado de salud oral.

Pacientes con menos de tres años de tratamiento, con factores de riesgo: administración concomitante de corticoides, edad por encima de los 70 años.

- a) Sería recomendable, si las condiciones clínicas lo permiten, la suspensión del medicamento durante un periodo de tres meses antes de la realización de cualquier tipo de cirugía oral.
- b) La reincorporación del tratamiento se realizará cuando la cicatrización de la cirugía efectuada haya concluido. En el caso de la cirugía implantológica se recomienda un plazo mínimo de tres meses.

- c) La determinación sanguínea en ayunas del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (b-CTx) que rinda valores superiores a 150 pg/mL permitiría realizar cualquier tipo de cirugía con mínimo riesgo y sin la necesidad de suspender el aminobisfosfonato. Sin embargo, este parámetro precisa de mayor evidencia científica para confirmar su validez.
- d) Aunque es posible que la cirugía en el maxilar superior tenga una significativa menor incidencia de osteonecrosis, esto se encuentra pendiente de una mayor evidencia científica, por lo que no podemos afirmar que las actuaciones agresivas sobre el maxilar no incrementen el riesgo de OMRB en esa localización.
- e) Se debe obtener un consentimiento informado que añada a los riesgos propios de cada cirugía, la osteonecrosis en relación con la ingesta del bisfosfonato oral.
- f) Controlar periódicamente (al menos anualmente) el estado de salud oral.

Pacientes con más de tres años de tratamiento, con o sin factores de riesgo. Deben seguir las mismas recomendaciones que en el grupo precedente.

2.10. TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE MAXILARES

A continuación, se detalla todo el protocolo de tratamiento según la evolución de la patología instaurada como se aprecia en la figura 2(53).

2.10.1 Estadio 1.

Exposición de hueso necrótico, asintomática y sin signos de infección:

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Sugerir, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.

4. Control evolutivo a los 15 días:
 - Igual o menor tamaño de exposición que en el momento del diagnóstico: mantener la misma pauta durante otros 15 días.
 - Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.
5. Control evolutivo al mes:
 - Mejoría o resolución: sugerir al especialista correspondiente la restauración del aminobisfosfonato si la situación clínica del paciente lo aconseja. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
 - Incremento en el tamaño de la exposición, dolor o signos de infección: aplicar el tratamiento de estadio 2.

2.10.2 Estadio 2.

Exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor y signos de infección. Podría incluirse en este estadio a aquellos pacientes con proceso doloroso en los maxilares no atribuible a otra causa y con signos radiológicos de osteonecrosis. No se aplicaría en estos casos el punto 1 de las siguientes recomendaciones:

1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición.
2. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
3. Pautar enjuagues con colutorio de clorhexidina al 0,12% o al 0,2% cada 12 horas durante 15 días.
4. Administrar antibioterapia oral de manera empírica (mientras no se disponga de resultados de cultivo y antibiograma):
 - Primera indicación: Amoxicilina/ácido clavulánico 2.000/125 mgrs. cada 12 horas, durante 15 días. En los protocolos de EEUU: Penicilina VK 500 mgrs. cada 8 horas.
 - Pacientes alérgicos a Penicilina: Levofloxacino 500 mgrs. cada 24 horas, durante 15 días. Alternativa: Azitromicina.

5. Administrar anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) por vía oral.
6. Control evolutivo a los 15 días:
 - Menor tamaño de exposición, desaparición o mejoría del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1.
 - Persistencia o agravamiento de la sintomatología: Mantener la misma pauta de tratamiento durante otros 15 días. Solicitar estudio complementario: TC (aunque se disponga de estudio previo)
7. Control evolutivo al mes:
 - Desaparición del dolor, desaparición de los signos flogóticos: pasar a tratamiento de estadio 1. Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el aminobisfosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención.
 - Persistencia o agravamiento de la sintomatología: valorar la necesidad del tratamiento recomendado para el estadio 3.

2.10.3 Estadio 3.

Exposición de hueso necrótico, en pacientes con dolor, signos de infección y evidencia clínica o radiográfica de secuestro óseo u otra complicación (tal como fracturas).

1. Recomendar, si fuera posible, la suspensión del aminobisfosfonato por parte del especialista que lo prescribió.
2. Administrar antibioterapia oral y enjuagues con clorhexidina según la pauta recogida en el estadio 2.
3. Bajo anestesia local, si fuera posible, eliminar el secuestro óseo incluyendo, si precisara, la exodoncia de los dientes involucrados, irrigación del lecho quirúrgico con clorhexidina 0,12% y cierre del defecto con material reabsorbible.
4. Control evolutivo a los 15 días:

- Evolución favorable: suspender la antibioterapia oral y los antiinflamatorios. Mantener los enjuagues con el colutorio. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre los dientes remanentes. Control a los 15 días.
- Evolución desfavorable (incremento en la exposición, dolor intenso, signos de infección): Mantener antibioterapia, enjuagues y anti-inflamatorios durante 15 días.

5. Control evolutivo al mes:

- Evolución favorable: Promover, si la situación clínica lo requiere, la reincorporación del tratamiento con el aminobisfosfonato. Aplicar rigurosamente las normas de prevención sobre dientes remanentes.
- Evolución desfavorable: Programar nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local.
- En circunstancias graves con fracaso de todas las medidas previas pueden plantearse situaciones complejas en las que puede proponerse cirugía alternativa, siempre lo más conservadora posible:
 - Fractura patológica: legrado tejido óseo necrótico y placa de reconstrucción (evitar injertos).
 - ON hasta borde inferior: resección en bloque y placa de reconstrucción (evitar injertos).
 - Fístula extraoral: desbridamiento eliminando áreas de ON que produzcan irritación mucosa.Medidas médicas descritas.

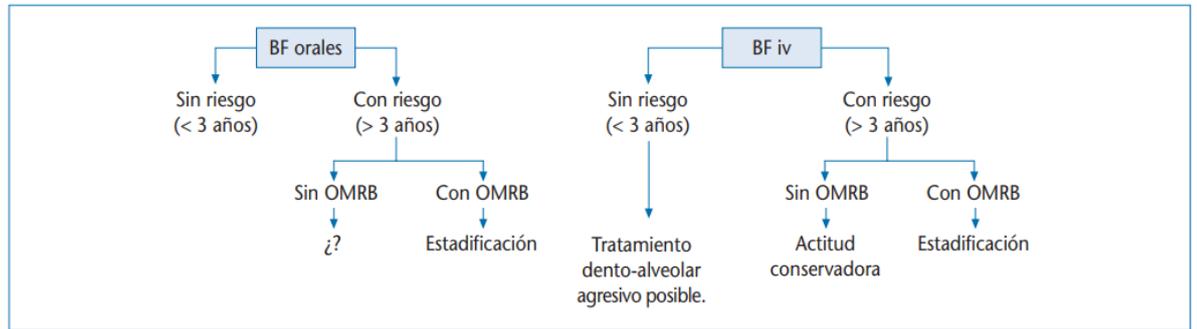
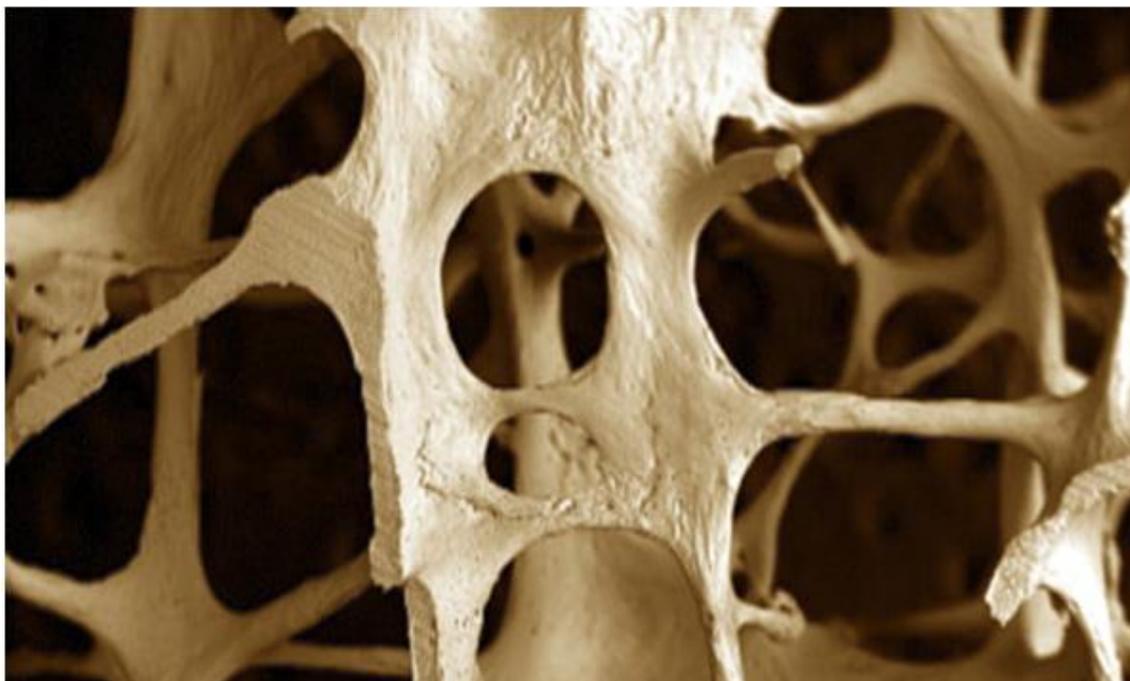
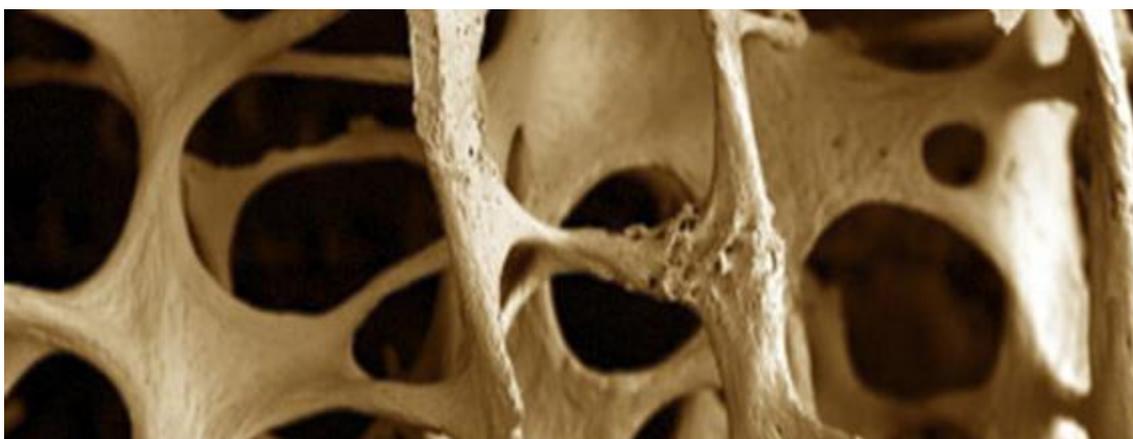


Figura 2: Algoritmo de protocolo terapéutico (AAOMS 2007) (53).



CAPÍTULO 3. MÉTODOS



CAPÍTULO 3. MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Es un estudio de casos y controles en el que consideramos “caso” a pacientes que habían sufrido una ONM y “controles” a pacientes sin ONM y que habían recibido bifosfonatos durante un mínimo de 5 años y continuaban tomándolo en la actualidad.

Incluimos como casos 24 pacientes que fueron diagnosticados de ONM siguiendo los criterios de la “*International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw*” (3). Los controles fueron sujetos sin ONM que se reclutaron entre pacientes estudiados en la Unidad metabólica ósea del Hospital Universitario Insular y que por diversas patologías habían recibido bifosfonatos orales o intravenosos (i.v.) durante un mínimo de 5 años y continuaban recibiendo.

3.5. EXPLORACIÓN FÍSICA

A todos los pacientes que participaron en el estudio se les realizó una exploración física completa. La talla se obtuvo en un tallímetro y el peso en una báscula, llevando el paciente ropa ligera, sin zapatos. El índice de masa corporal (IMC) se calculó a partir de la fórmula = peso (kg)/talla (m)².

3.6. ABSORCIOMETRÍA RADIOLÓGICA DUAL O DENSITOMETRÍA ÓSEA (DXA)

La DMO se estimó por medio de un densitómetro Hologic® QDR 4500 Discovery (Hologic, España). Las determinaciones se realizaron en la columna lumbar (vértebras L2-L4) y en el fémur proximal (cuello femoral, trocánter, intertrocánter y fémur total). El programa informático facilitado por el fabricante permite separar las localizaciones anatómicas. Los resultados se expresaron en g/cm² y T-score. La precisión del equipo (coeficiente de variación) fue del 0,5% in vitro (medido con un phantom estándar) y del

0,9% in vivo (obtenido por mediciones dobles realizadas en 12 pacientes en el mismo día). Todas las determinaciones fueron realizadas por el mismo operador, por lo que no existían variaciones interobservador. Los valores de Tscore se calcularon a partir de los valores de referencia que el aparato incluye obtenidos para la población española.

3.7. TRABECULAR BONE SCORE (TBS)

Todas las mediciones de TBS se realizaron utilizando el programa TBS iNsight Software, versión 2.0.0.1 (Med-Imaps, Pessac, Francia). El programa informático utiliza la imagen obtenida previamente por DXA en la misma región de interés (columna lumbar, L2-L4). Los valores de T-score se calcularon a partir de los valores de referencia obtenidos para la población española (54).

3.8. ULTRASONOGRAFÍA CUANTITATIVA (QUS)

A todos los pacientes se les efectuó un estudio ultrasonográfico en el calcáneo del pie dominante. Para ello, utilizamos el aparato de ultrasonidos Sahara® Clinical Sonometer (Hologic Inc., Bedford, Massachusetts. EE.UU.). El sistema consiste en 2 transductores, uno de los cuales actúa como emisor y el otro como receptor de los ultrasonidos. Los parámetros obtenidos son la atenuación ultrasónica de banda ancha (BUA) y la velocidad del sonido (SOS). Los resultados obtenidos por ambos parámetros, BUA y SOS se combinan para obtener el denominado índice cuantitativo ultrasónico o QUI, al aplicar la fórmula:

$$\text{QUI} = 0,41 \times (\text{BUA} + \text{SOS}) - 571.$$

En todas las determinaciones ultrasonográficas se calcularon sus correspondientes T-scores con los datos obtenidos como valores de referencia para la población española(55).

3.9. DIAGNÓSTICO DE LAS FRACTURAS

A todos los pacientes se les realizó una Rx de columna dorsal y lumbar AP y lateral. Las fracturas vertebrales prevalentes fueron diagnosticadas aplicando los criterios semicuantitativos de fractura vertebral de Genant (56).

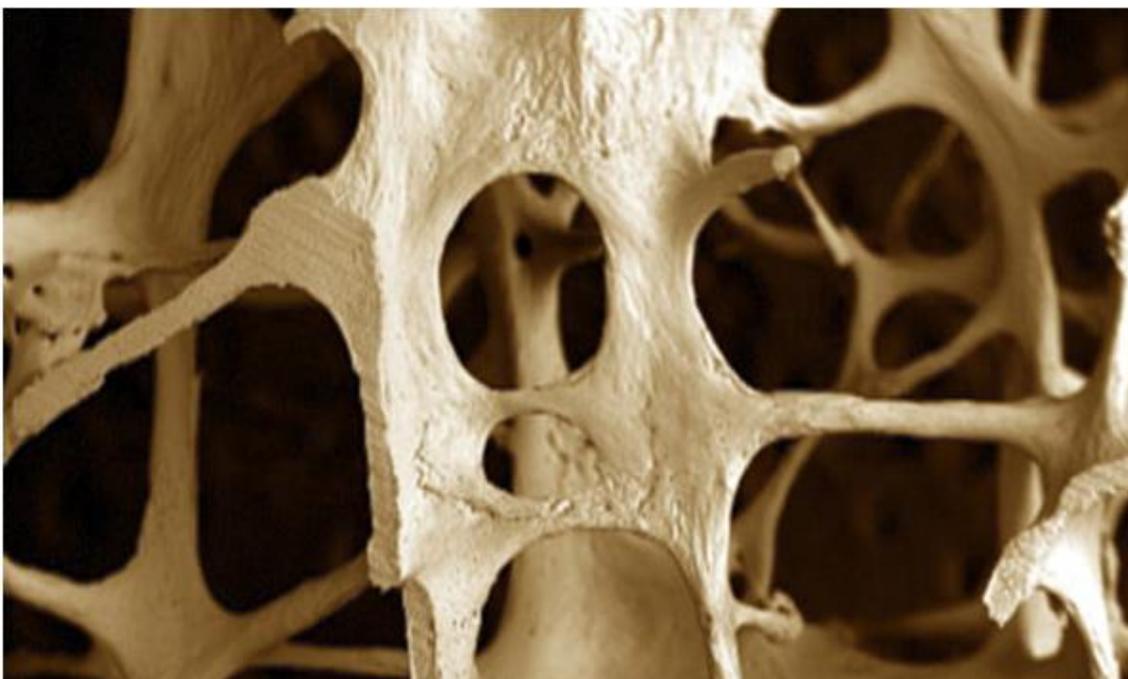
La presencia de fracturas no vertebrales se documentó por medio de la historia clínica obtenida a los pacientes confirmada por los registros médicos hospitalarios o por medio de las oportunas radiografías.

3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

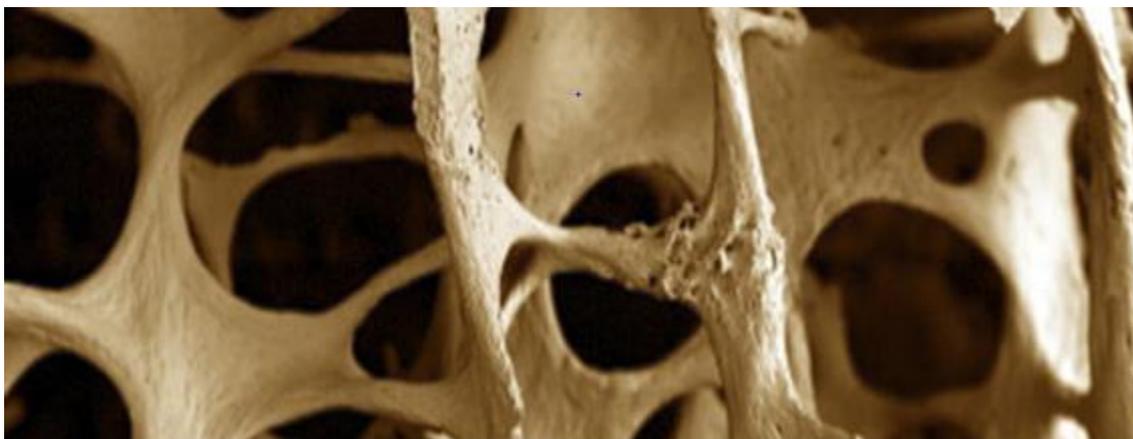
Los datos continuos se expresaron como medias y desviaciones típicas cuando las variables seguían una distribución normal, o por medio de las medianas con sus rangos intercuartílicos cuando la distribución no era normal. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Para los datos independientes, los porcentajes se compararon utilizando la prueba de la Chi-Cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fischer. Las medias se compararon utilizando la prueba de la t de Student y las medianas aplicando la U de Mann Whitney. En todos los casos se consideró el nivel de significación estadística en el 5% (valor $p < 0,05$).

3.11. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Insular. Se trata de un estudio observacional en el que no hubo intervención farmacológica de ningún tipo. En todo momento observamos las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial recogidos en la Declaración de Helsinki (57).



CAPÍTULO 4. RESULTADOS



CAPÍTULO 4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características basales y los estilos de vida de los pacientes incluidos en el estudio. Los pacientes tenían una edad similar y la proporción de varones y mujeres fue similar en ambos grupos. Los pacientes afectados de ONM tenían menos talla, un mayor IMC y un menor consumo de tabaco y de alcohol que los controles. Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas en el consumo de café o en la actividad física en el tiempo libre.

Tabla 1. características basales y estilos de vida de los pacientes afectados de ONM y los controles.

	Casos ONM (n=24)	Controles (n=280)	p valor
Edad (años)	69,3 ± 11,4	69,1 ± 10,4	0,900
Sexo			0,325
Varones	4 (16,7%)	30 (10,7%)	
Mujeres	20 (83,3%)	250 (89,3%)	
Peso (kg)	65,9 ± 16,4	68,8 ± 16,1	0,425
Talla (cm)	152 ± 11,3	157 ± 9,3	0,010
Envergadura (cm)	159,4 ± 15,9	160 ± 10,9	0,853
IMC (kg/m ²)	28,8 ± 7,3	25,9 ± 6,6	0,019
Ingesta actual de calcio (mg/día)	725 (390,5)	700 (250)	0,459
Tabaco			0,049
Sí	1 (4,2%)	49 (17,6%)	
No	16 (66,7%)	192 (68,8%)	
Ex-fumador	7 (29,2%)	38 (13,6%)	
Alcohol			0,022
Sí	4 (16,7%)	94 (33,7%)	
No	18 (75%)	181 (64,9%)	
Ex-bebedor	2 (8,3%)	4 (1,4%)	
Café			0,777
Sí	21 (87,5%)	231 (83,1%)	
No	3 (12,5%)	47 (16,9%)	
Actividad física en el tiempo libre			0,902
Baja	16 (66,7%)	173 (62%)	
Media	7 (29,2%)	92 (33%)	
Intensa	1 (4,2%)	14 (5%)	

Las variables continuas se resumen como media ± desviación típica o como medianas con sus intervalos intercuartílicos (IQR). Las variables categóricas son expresadas como frecuencia (%). IMC: índice de masa corporal: = (peso/talla²).

En la tabla 2 se recoge la comorbilidad de los pacientes afectados de ONM y de los controles. Globalmente, los pacientes que sufrieron una ONM tenían una mayor comorbilidad que los controles: en ellos se observó una mayor prevalencia de diabetes mellitus, cáncer, artritis reumatoide, hipertiroidismo, cardiopatía, arritmias, insuficiencia cardíaca e hipercolesterolemia. La prevalencia de fracturas por fragilidad fue similar en ambos grupos.

Tabla 2. Comorbilidad de los pacientes afectados de ONM y los controles.

		ONM (n=24)	Controles (n=280)	p valor
Diabetes mellitus				
	Sí	5 (23,8%)	21 (7,5%)	0,025
	No	16 (76,2%)	259 (92,5%)	
Cáncer				
	Sí	11 (45,8%)	31 (11,1%)	<0,001
	No	13 (54,2%)	249 (88,9%)	
Artritis reumatoide				
	Sí	9 (37,5%)	7 (2,5%)	<0,001
	No	15 (62,5%)	273 (97,5%)	
Enfermedad tiroidea				
	Hipertiroidismo	3 (12,5%)	7 (2,5%)	0,027
	Hipotiroidismo	1 (4,2%)	24 (8,7%)	
	Ninguna	20 (83,3%)	246 (88,8%)	
Cardiopatía				
	Sí	11 (45,8%)	33 (11,8%)	<0,001
	No	13 (54,2%)	247 (88,2%)	
Angina				
	Sí	1 (4,2%)	14 (5%)	1
	No	23 (95,8%)	266 (95%)	
Infarto de miocardio				
	Sí	1 (4,2%)	4 (1,4%)	0,339
	No	23 (95,8%)	276 (98,6%)	
Arritmias				
	Sí	6 (25%)	17 (6,1%)	0,005
	No	18 (75%)	263 (93,9%)	
Insuficiencia cardíaca				
	Sí	5 (20,8%)	8 (2,9%)	0,002
	No	19 (79,2%)	272 (97,1%)	
Fracturas por fragilidad				
	Sí	11 (45,8%)	104 (37,1%)	0,511
	No	13 (54,2%)	176 (62,9%)	
Hipercolesterolemia				
	Sí	133 (47,5%)	3 (12,5%)	0,001
	No	147 (52,5%)	21 (87,5%)	

Los resultados se expresan como frecuencias (%).

En la tabla 3 mostramos el consumo de fármacos que tenían ambos grupos de pacientes. En consonancia con la existencia de una mayor comorbilidad, los pacientes afectos de ONM presentaron un consumo significativamente mayor de corticoides orales, anticoagulantes orales e hipnóticos que los controles, y de manera igualmente significativa habían recibido quimioterapia un número mayor de ellos. El consumo de esteroides inhalados mostró asimismo una tendencia que estuvo muy cerca de alcanzar el nivel de significación ($p=0,05$).

En los pacientes afectos de ONM, el uso de bifosfonatos fue mayoritariamente por vía i.v. (75%) y mucho menor por vía oral (8,3%). Por otro lado, el 16,7% de estos pacientes no habían tomado o recibido nunca bifosfonatos. Obviamente, puesto que era un criterio de inclusión, en el grupo control el 100% habían recibido o tomado bifosfonatos, siendo mayoritariamente por vía oral (92,1%).

Tabla 3. Fármacos utilizados por los pacientes con ONM y los controles.

	ONM (n=24)	Controles (n= 279)	p valor
Corticoides orales			
En la actualidad	5 (20,8%)	17 (6,1%)	0,027
Alguna vez (>6 meses)	2 (8,3%)	22 (7,9%)	
Nunca	17 (70,8%)	240 (86,0%)	
Esteroides inhalados			
En la actualidad	3 (12,5%)	8 (2,9%)	0,050
Alguna vez (>6 meses)	1 (4,2%)	9 (3,2%)	
Nunca	20 (83,3%)	262 (93,9%)	
Quimioterapia			
Sí	11 (45,8%)	14 (5%)	<0,001
No	13 (54,2%)	266 (95%)	
Estatinas			
En la actualidad	4 (16,7%)	92 (33,0%)	0,255
Alguna vez (>6 meses)	2 (8,3%)	17 (6,1%)	
Nunca	18 (75,0%)	170 (60,9%)	
Anticoagulantes orales			
En la actualidad	4 (16,7%)	8 (2,9%)	0,003
Alguna vez (>6 meses)	0 (0,0%)	7 (2,5%)	
Nunca	20 (83,3%)	264 (94,6)	
Hipnóticos			
En la actualidad	18 (75,0%)	115 (41,2%)	0,006
Alguna vez (>6 meses)	2 (8,3%)	70 (25,1%)	
Nunca	4 (16,7%)	94 (33,7%)	
Bifosfonatos			
Orales	2 (8,3%)	259 (92,1%)	0,001
i.v. zoledronato	18 (75%)	22 (7,9%)	
Nunca	4 (16,7%)	0 (0%)	

Los resultados se expresan como frecuencias (%).

En la tabla 4 presentamos los parámetros densitométricos, ultrasonográficos y los valores de TBS. La DMO obtenida mostró valores más elevados en los pacientes afectados de ONM en todas las localizaciones anatómicas en las que se determinó; tanto en columna lumbar como en la extremidad proximal del fémur la T-score fue también mayor en ellos. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los valores de TBS y de BUA, mientras que los pacientes afectados de ONM mostraron valores más elevados de QUI y de SOS que los controles.

Tabla 4. Parámetros óseos relacionados con aspectos cualitativos y cuantitativos: DMO medida en columna lumbar y extremidad.

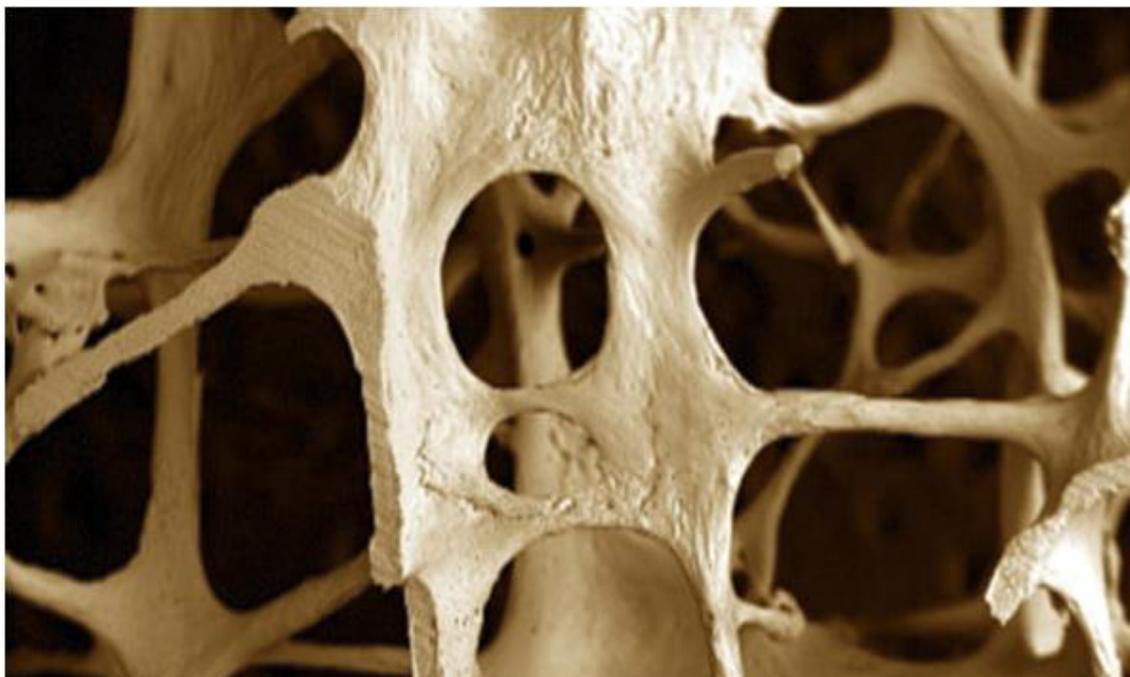
DXA	ONM (n=24)	Controles (n=280)	p valor
L2-L4 (g/cm ²)	0,95 (0,18)	0,82 (0,18)	0,001
Tscore L2L4	-0,87 (1,57)	-2,22 (1,76)	0,001
Cuello femoral (g/cm ²)	0,68 (0,23)	0,64 (0,15)	0,025
Tscore cuello femoral	-1,46 (2,15)	-1,89 (1,36)	0,006
Fémur total (g/cm ²)	0,86 (0,24)	0,78 (0,17)	0,006
Tscore fémur total	-0,45 (-0,64)	-0,5 (1,33)	0,006
TBS L2L4 (g/cm ²)	1,18 (0,14)	1,25 (0,13)	0,174
Tscore TBS L2L4	-3,32 (1,72)	-2,47 (1,69)	0,174
QUI	72,4 (18,7)	69,9 (26,4)	0,040
Tscore QUI	-1,68 (0,52)	-1,83 (1,34)	0,040
BUA (dB/MHz)	60,8 (24,2)	57 (23,5)	0,119
Tscore BUA	-1,07 (0,12)	-1,32 (1,56)	0,119
SOS (m/s)	1511,8 (33,5)	1508 (39,6)	0,033
Tscore SOS	-1,96 (0,72)	-1,94 (1,2)	0,033

Los resultados se expresan como medianas e intervalos intercuartílicos (IQR).

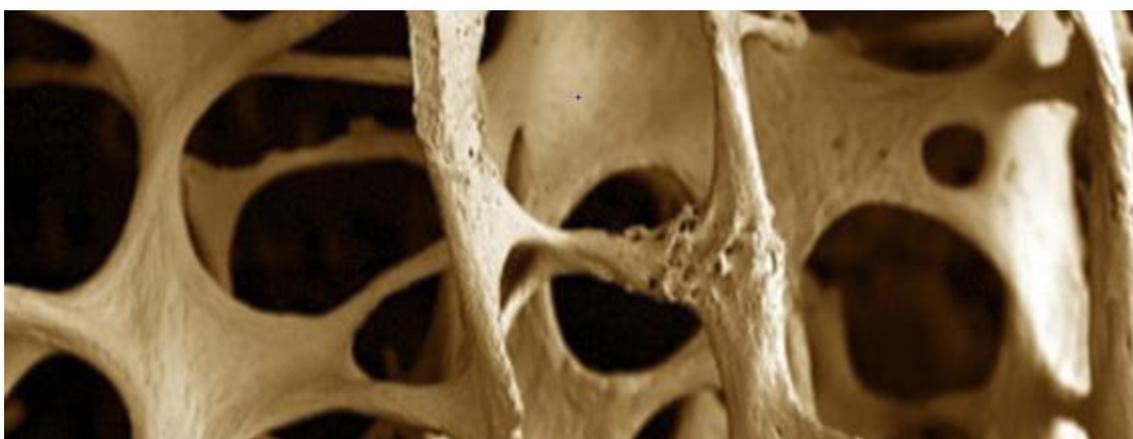
De acuerdo con los valores densitométricos (DXA) observados en el momento del estudio, obtuvimos que el 28% de los pacientes con ONM tenían criterios de osteoporosis (T-score $\leq -2,5$ en cualquiera de las siguientes localizaciones: L2-L4, cuello femoral o cadera total), mientras que dichos criterios se apreciaron en el 47,6% de los pacientes controles, sin llegar a ser significativa la diferencia ($p=0,06$) (Tabla 5).

Tabla 5. Porcentaje de diagnóstico densitométrico de osteoporosis en el momento del estudio en ambos grupos

	Grupo ONM	Grupo control	P valor (Chi-cuadrado)	OR (IC 95%)
Osteoporosis densitométrica	7 (28%)	130 (47,6%)	0,060	2,338; (0,946, 6,777)
No osteoporosis densitométrica	18 (72%)	143 (52,4%)		



CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN



CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La ONM es una patología relativamente reciente, habiéndose descrito las primeras series hace unos 15 años (24,58,59). Su mecanismo etiopatogénico es desconocido (6,34,59–63) habiéndose relacionado muchos posibles factores de riesgo, pero sin haberse podido establecer una causa-efecto inequívoca con ninguno de ellos (6,34,53,64–66) pudiendo considerarse multifactorial. Durante mucho tiempo se ha señalado al tratamiento con bifosfonatos como un agente etiológico primordial de la ONM, hasta el extremo de que durante algún tiempo a la ONM se le denominó osteonecrosis inducida por bifosfonatos (24,34,58,59,63,66) y aún lo consideran así muchos de los especialistas odontólogos, que indican su retirada ante una intervención quirúrgica orodental.

Una hipótesis etiopatogénica que fue aceptada durante mucho tiempo indicaba que los bifosfonatos, administrados por varios años y a dosis elevadas, producirían una supresión excesiva del remodelado, que implicaría el desarrollo de un hueso con menor cantidad de masa ósea y una alteración severa de la calidad, lo que se vino a llamar un hueso “congelado” (67). Como apoyo de esta hipótesis se ha observado que la inmensa mayoría de los pacientes afectados de ONM, más del 95% de ellos, son pacientes que han sufrido un cáncer y que además del tratamiento de base del proceso (cirugía, radioterapia) han recibido poliquimioterapia y bifosfonatos intravenosos a dosis elevadas, habitualmente zoledronato (6,24,60,68) a la dosis utilizada en oncología, que es de 4 mg i.v. cada 28 días (52 mg al año), mientras que en el tratamiento de la osteoporosis, la dosis utilizada del mismo fármaco es de 5 mg i.v. una vez al año (20).

Sin embargo, existen también algunos desacuerdos. En primer lugar, un porcentaje considerable de pacientes con ONM, el 16,7%, no habían recibido nunca bifosfonatos. Por otra parte, la mayor DMO medida por DXA en todas las localizaciones de estos pacientes respecto a los pacientes controles apunta a una mayor cantidad ósea

general de los primeros frente a los segundos. No hemos encontrado en las bases de datos principales estudios similares al nuestro que hayan comparado la DMO en pacientes afectos de ONM con controles en tratamiento con bifosfonatos, por lo que no sabemos si este hallazgo ha sido o no corroborado por otros autores. Queremos destacar el hecho de que no había diferencia estadísticamente significativa en el diagnóstico densitométrico de osteoporosis entre ambos grupos; puede parecer lógico que debería haber más porcentaje de diagnóstico de osteoporosis entre el grupo control, ya que en él el tratamiento con bifosfonatos orales (fármaco de elección para la osteoporosis) era mayoritario. Sin embargo, debemos recordar que el tratamiento a largo plazo con dicho fármaco aumenta la DMO, y por tanto la T-score, haciendo que sus valores se alejen de los criterios densitométricos de osteoporosis.

Otro aspecto que hemos querido considerar es la calidad del hueso. Es cierto que este aspecto es mucho más controvertido, pues no existe un único método definitivo y no cruento que haya sido aceptado como el “patrón oro” para la estimación de la calidad ósea, a diferencia de lo que ocurre con la densitometría, que es la referencia universalmente aceptada para la cantidad (69–72). Uno de los métodos descritos recientemente para la estimación de la calidad ósea es el denominado trabecular bone score o TBS (73), que básicamente efectúa una evaluación de la integridad de las trabéculas óseas vertebrales, reanalizando las imágenes obtenidas mediante DXA (74–78). Los parámetros obtenidos con la ultrasonografía cuantitativa de calcáneo también se han propuesto como posibles indicadores de la calidad del hueso (79,80). En nuestra serie, los pacientes con ONM mostraron valores similares de TBS y BUA a los de los pacientes controles, y los índices SOS y el QUI eran ligeramente pero significativamente mayores en los primeros, lo que nos hace pensar que los aspectos cualitativos óseos en ambos grupos eran parecidos, y, si acaso, nunca peores en los pacientes afectos de ONM que en los que tomaban bifosfonatos. Algunos autores han descrito valores bajos de los parámetros ultrasonográficos en pacientes afectos de ONM (81) pero al igual que ocurría con la densitometría en la ONM, existen muy pocos estudios similares al nuestro con el que poder efectuar comparaciones. Si tenemos en cuenta que los pacientes controles tomaban bifosfonatos durante largo plazo, y considerando que los bifosfonatos mejoran la cantidad y la calidad ósea (82,83) los

mayores valores de DMO, TBS, SOS y QUI en los pacientes con ONM podrían estar indicándonos que el estado de salud ósea general de estos pacientes es adecuado.

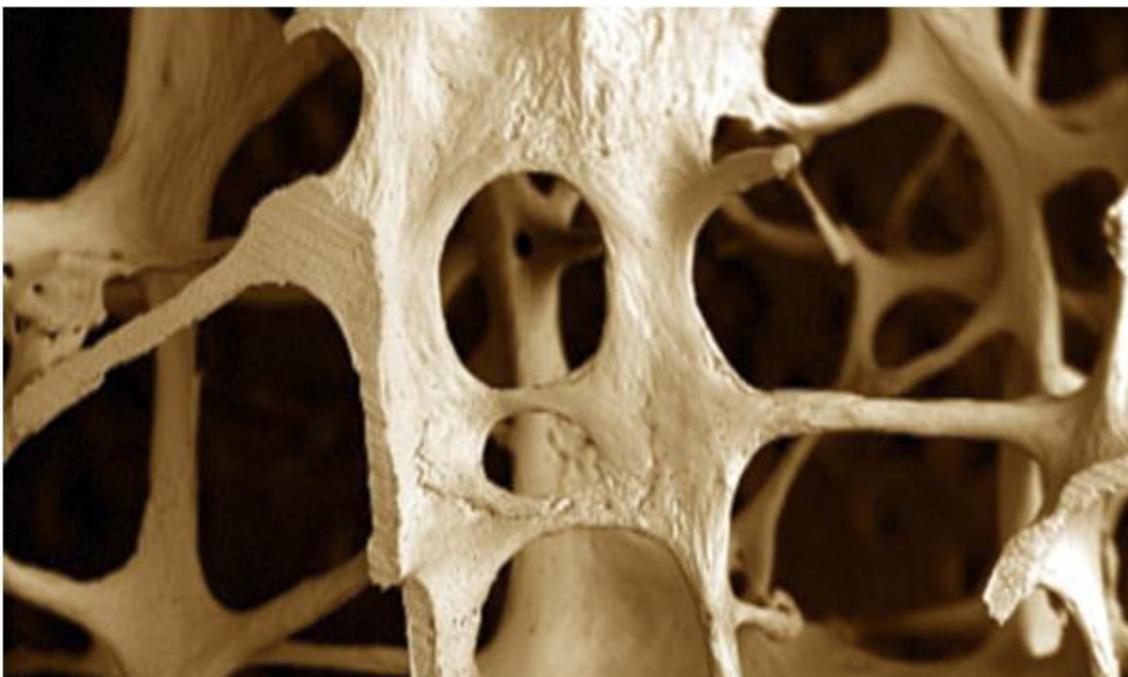
Por último, si unimos a los anteriores resultados el hecho de que la prevalencia de fracturas por fragilidad también fuera similar en ambos grupos (y considerando que los bifosfonatos disminuyen el riesgo de fractura), tenemos evidencias indirectas de que la estructura ósea general, tanto cuantitativa como cualitativamente, es cuanto menos similar (si no mejor) en pacientes con ONM y pacientes en tratamiento con bifosfonatos.

Estamos totalmente de acuerdo en que la etiopatogenia de la ONM es multifactorial, como se ha publicado en múltiples estudios y acordado por consenso (6,14,24,34). Los pacientes con esta enfermedad tienen una mayor comorbilidad, como hemos observado en nuestra serie. Por consiguiente, el consumo de fármacos es también significativamente mayor en este grupo de pacientes (84) que entre los estudiados aquí: corticoides orales, corticoides inhalados, anticoagulantes orales, hipnóticos y el haber recibido poliquimioterapia. Sin embargo, si nos centramos en los bifosfonatos, los pacientes con ONM tienen una mayor utilización de bifosfonatos potentes por vía i.v. (75%), lo cual estuvo muy relacionado con la mayor incidencia de cáncer, pero no de bifosfonatos orales.

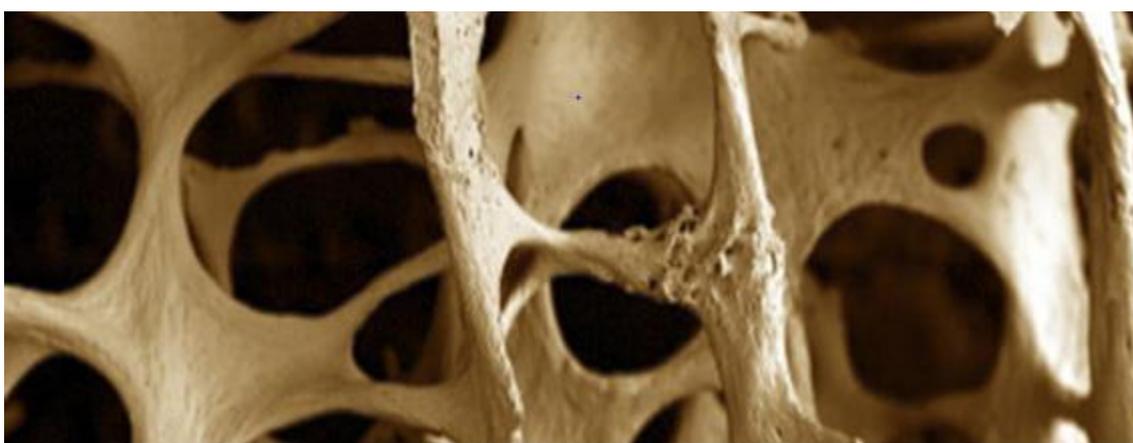
Una de las limitaciones de este estudio lo constituye el tamaño muestral de los casos, con sólo 24 pacientes. Ello se debe a la escasa incidencia de esta enfermedad y a la dificultad de conseguir la participación en un estudio de estas características de algunos pacientes, por su delicada situación clínica. Por otra parte, podría discutirse la elección del grupo control. Hemos escogido a pacientes que llevaban al menos 5 años recibiendo bifosfonatos, dado que es precisamente este hecho lo que se consideran un factor de riesgo asociado a la aparición de ONM (85–87), pero que tienen un efecto beneficioso en el hueso en general.

Finalmente, somos conscientes de que circunstancias locales no valoradas, como la higiene bucal, o la presencia de patologías dentogingivales o de intervenciones dentales, tienen un peso específico relevante y determinante en la etiopatogenia de la

ONM, si bien consideramos no incluirlas por tratarse de circunstancias locales que no afectan al hueso en general.



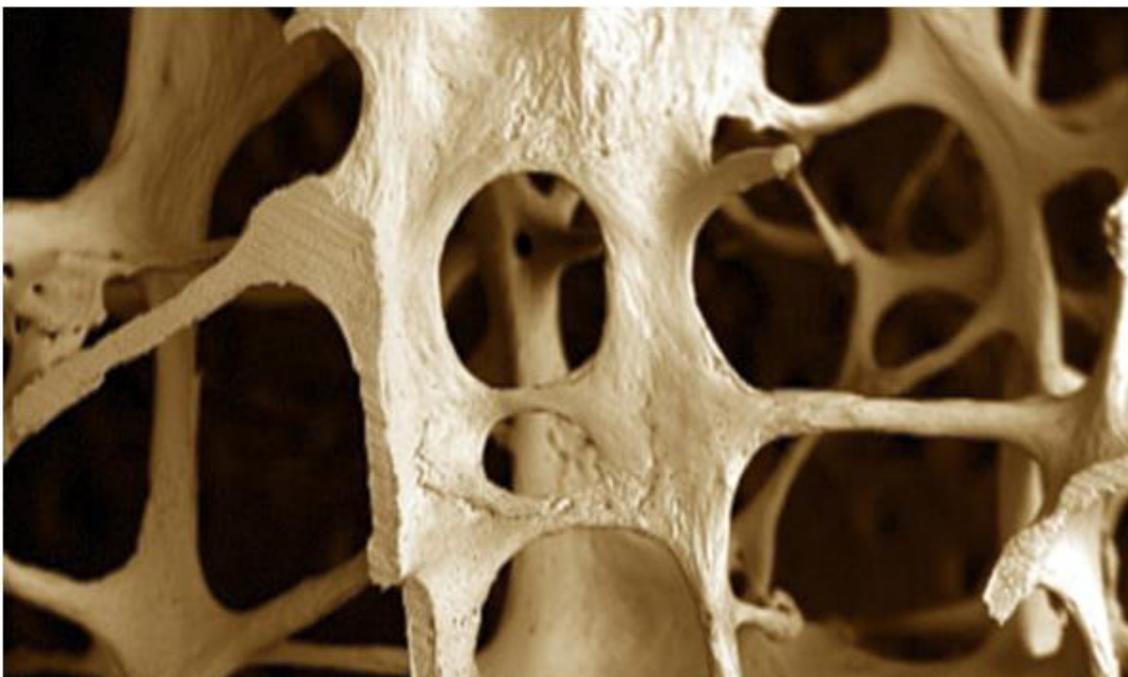
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES



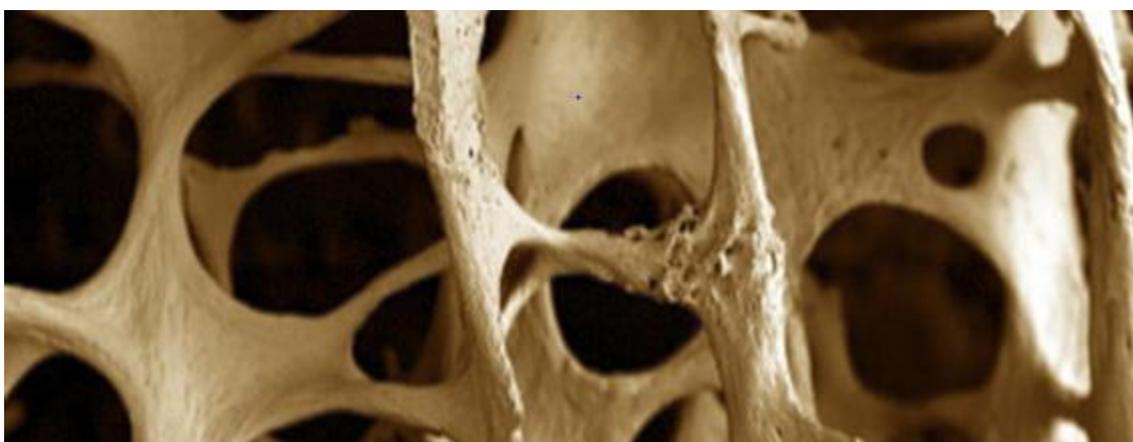
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio indican que los pacientes que han sufrido una ONM no parecen tener una peor salud ósea (en conceptos de cantidad y calidad) en general en comparación con pacientes que llevan recibiendo bifosfonatos de manera ininterrumpida durante al menos 5 años. Además, los bifosfonatos orales no fueron los fármacos que más fueron utilizados en estos pacientes, por lo que hay que prestar más atención a otros que sí estuvieron presentes con mayor prevalencia, como los corticoides, los bifosfonatos intravenosos, la quimioterapia, los hipnóticos y los anticoagulantes orales; sin dejar de tener en cuenta a comorbilidades, como el cáncer, la diabetes, la artritis reumatoide, la hipercolesterolemia, las cardiopatías y las patologías tiroideas.



CAPÍTULO 7. PROPENSITY



CAPÍTULO 7. PROPENSITY

7.1. DESCRIPCIÓN DEL PROPENSITY SCORE MATCHING

En el análisis estadístico de los estudios observacionales, el pareamiento por puntaje de propensión o Propensity score matching (PSM), es una técnica estadística de coincidencia que intenta estimar el efecto de un tratamiento (88), una política (89), u otra intervención por cuenta de las covariables que predicen que recibe el tratamiento. PSM intenta reducir el sesgo debido a la confusión de las variables que se pueden encontrar en una estimación del efecto del tratamiento obtenido de la simple comparación de los resultados entre unidades que recibieron el tratamiento frente a los que no lo recibieron. La técnica fue publicada por primera vez por Paul Rosenbaum y Donald Rubin en 1983 (90), y aplica el modelo causal de Rubin para los estudios observacionales.

La posibilidad de sesgo surge porque la aparente diferencia en los resultados de estos dos grupos de unidades puede depender de las características que afectaron en la decisión de administrar un cierto tratamiento a una unidad en lugar de por el efecto del tratamiento en sí. En experimentos aleatorios, la aleatorización permite la estimación objetiva de los efectos del tratamiento, para cada covariable aleatorización implica que los grupos de tratamiento se equilibrarán en promedio por la ley de los grandes números. Desafortunadamente, para los estudios de observación, la asignación de tratamiento a los sujetos de investigación es, por definición, no aleatorio. Este método trata de imitar al azar mediante la creación de muestra de unidades que recibió el tratamiento que sea comparable en todas las covariables observadas a una muestra de unidades que no recibieron el tratamiento.

Por ejemplo, uno puede estar interesado en saber las consecuencias de fumar o las consecuencias de ir a la universidad. El conjunto “tratado” son simplemente aquellos; los fumadores, o graduados de la universidad, que se someten en el curso de la vida diaria a aquello que está siendo estudiado por el investigador. En ambos casos no es factible (y quizás poco ético) asignar al azar a las personas a fumar o a la educación

universitaria. El efecto estimado del tratamiento mediante la simple comparación de un resultado, por ejemplo, la tasa de cáncer o los ingresos a lo largo de la vida, entre los que fumaban y no fumaban o entre los que asistieron o no asistieron a la universidad estaría sesgado por factores que predicen el tabaquismo o la asistencia a la universidad, respectivamente. PSM intenta controlar estas diferencias para que los grupos que recibieron tratamiento y no tratamiento se aproximen a una investigación aleatoria y ver que estos sean más comparables.

El PSM se usa para casos de inferencia causal y sesgo simple de selección en métodos no experimentales en los que sucede lo siguiente:

- Pocas unidades en el grupo de comparación no experimental son comparables a las unidades de tratamiento.
- La selección de un subconjunto de unidades de comparación similares a la unidad de tratamiento es difícil porque las unidades deben ser comparadas a través de un conjunto de alta dimensión de las características previas al tratamiento.

En Matching normal se hace coincidir las características únicas que distinguen a los grupos de control (para tratar de hacerlos más parecidos) y tratamiento. Pero si los dos grupos no tienen una superposición sustancial, entonces un error sustancial puede ser introducido. Por ejemplo, si sólo los peores casos del grupo de “comparación” no tratados se comparan sólo los mejores casos del grupo de tratamiento, el resultado puede ser la regresión hacia la media que puede hacer que el grupo de comparación se vea mejor o peor que la realidad.

PSM cuenta con una probabilidad predicha de pertenencia a un grupo, por ejemplo, el tratamiento frente al grupo control basado en predictores observados, normalmente obtenidos de la regresión logística para crear un grupo contrafactual. También puntuaciones de propensión se pueden utilizar para hacer coincidir o como covariables independiente o con otras variables coincidentes o covariables.

7.2. PROCEDIMIENTO DEL PROPENSITY SCORE MATCHING

7.2.1 REALIZAR UNA REGRESIÓN LOGÍSTICA

- Variable dependiente: $Y=1$, si participar; $Y=0$, delo contrario
- Elegir las variables de confusión adecuadas (variables hipotéticamente asociadas con el tratamiento y el resultado).
- Obtener la puntuación de propensión: posibilidad predicha (p) o log $[p/(1-p)]$.

7.2.2 EMPAREJAR

Cada participante a uno o más de los no participantes según el puntaje de propensión:

- Vecino más cercano similar.
- Emparejamiento por calibre (caliper).
- Emparejamiento según el valor Mahalanobis junto con PSM.
- Emparejamiento por estratificación.

7.2.3 VERIFICAR

Si las covariables están equilibradas entre el grupo de tratamiento y el de comparación de la nueva muestra emparejada o ponderada.

7.2.4 REALIZAR UN ANÁLISIS MULTIVARIADO SOBRE LA BASE DE LA NUEVA MUESTRA

- Utilizar los análisis apropiados para diferentes muestras no independientes.

7.3 FORMULA DEL PROPENSITY SCORE MATCHING

Un puntaje de propensión es la probabilidad de una unidad (la persona, el aula, la escuela) que se le asigne un tratamiento particular dado un conjunto de covariables

observadas. Las puntuaciones de propensión se utilizan para reducir el sesgo de selección, al equiparar los grupos basados en estas covariables.

Supongamos que tenemos un tratamiento binario T , Y un resultado y las variables de fondo X . La puntuación de propensión se define como la probabilidad condicional de tratamiento dadas las variables del entorno:

$$p(x) = \Pr(T=1 | X=x).$$

Sea $Y(0)$ y $Y(1)$ los resultados potenciales bajo control y tratamiento, respectivamente. La asignación del tratamiento no estará condicionalmente confundida si los resultados potenciales son independientes del tratamiento condicionado por las variables previas (x). De forma compacta:

$$T \perp Y(0), Y(1) | X$$

Donde \perp denota independencia estadística.

Si unconfoundedness, mantiene entonces

$$T \perp Y(0), Y(1) | p(X).$$

Pearl ha demostrado que un criterio gráfico simple llamada puerta trasera proporciona una definición equivalente de unconfoundedness (91).

7.4 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL PROPENSITY SCORE MATCHING

Al igual que otros procedimientos el PSM estima el efecto promedio del tratamiento en los datos observados. Las ventajas claves del PSM eran, en el momento de su introducción, que, mediante el uso de una combinación lineal de las covariables para una única puntuación, que equilibra los grupos de tratamiento y control en un gran número de covariables sin perder un gran número de observaciones. Si las unidades en el tratamiento y control se equilibran en un gran número de covariables uno a la vez, serían necesarios un gran número de observaciones para superar “el problema de dimensionar” por lo que la introducción de una nueva covariable de equilibrio

aumenta el número mínimo necesario de observaciones en la muestra geoméricamente.

Una desventaja de los PSM es que sólo representa covariables observadas (y observables). Factores que afectan a la asignación al tratamiento, pero que no pueden ser observados no pueden ser contabilizados en el procedimiento correspondiente. Otra cuestión es que el PSM requiere grandes muestras, con superposición sustancial entre los grupos de tratamiento y control. Cualquier sesgo oculto debido a variables latentes puede permanecer después de contrastar ya que el procedimiento sólo se controla por las variables observadas (92).

Preocupaciones generales con juego también han sido planteadas por Judea Pearl, quien ha argumentado que el sesgo oculto puede en realidad aumentar porque igualan variables observadas pudiendo desatar el sesgo debido a factores de confusión no observados latentes. Del mismo modo, Pearl ha argumentado que la reducción del sesgo sólo se puede garantizar (asintótica) modelando las relaciones de causalidad entre el tratamiento cualitativo, los resultados observados y no observados covariables (91). La confusión se produce cuando los controles experimentales no permiten al experimentador para eliminar razonablemente alternativa plausible explicaciones de la relación observada entre las variables independientes y dependientes. La confusión se produce cuando el experimentador no es capaz de controlar a soluciones alternativas explicaciones no causales para una relación observada entre las variables independientes y dependientes. Este control deberá satisfacer el “criterio de puerta trasera” de Pearl (91).

7.5 LA ONM NO SOLO ES PRODUCIDA POR BIFOSFONATOS: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES QUE UTILIZA LA COINCIDENCIA DEL PROPENSITY SCORE MATCHING

Durante el capítulo anterior hemos realizado una revisión y análisis de la ONM teniendo en cuenta todos los aspectos fundamentales de epidemiología, prevención

diagnóstico y tratamiento. Aunque es una complicación temida, su incidencia actual es muy baja y en los estudios realizados para establecer una relación directa con los bifosfonatos como tratamiento a veces ha mostrado resultados contradictorios. En esta revisión no hemos encontrado que ninguno de estos estudios haya sido realizado con la prueba de puntaje de propensión, que es una interpretación del concepto de probabilidad, en la que hay una coincidencia perfecta entre casos y controles. Por estas razones nace una idea de proyecto que utiliza el propensity para determinar el desarrollo de ONM en pacientes que reciben bifosfonatos.

7.5.1 OBJETIVO

Estudiar la posible asociación entre el desarrollo de osteonecrosis de maxilares y el uso de bifosfonatos en pacientes diagnosticado con osteonecrosis de maxilares y comparado con un grupo control que usa el puntaje de propensión correspondiente.

7.5.2 MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio de casos y controles en el que los casos son los pacientes que presentaron ONM y los controles son los pacientes que padecen osteoporosis. 24 pacientes fueron diagnosticados de ONM siguiendo los criterios del Grupo de trabajo internacional sobre osteonecrosis de maxilares(3) y fueron atendidos en el Servicio Maxilofacial del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Incluimos como controles a 874 pacientes que padecían osteoporosis atendidos en la unidad de metabolismo óseo del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Teniendo en cuenta los datos clínicos y bioquímicos, se aplicó la coincidencia de puntaje de propensión y solo 20 casos (de 24 pacientes con ONM) se combinaron perfectamente con 20 controles de los 874 pacientes que formaban el grupo control.

Análisis univariado

Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes, las variables continuas como media y desviación estándar (DE) cuando los datos siguieron una normalidad de distribución, por otro lado, se expresaron como mediana y rango intercuartil (IQR = percentil 25 - 75) cuando la distribución se apartó de la normalidad.

Para datos independientes, los porcentajes se compararon, según correspondía, utilizando la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher. La prueba t y las medianas del Wilcoxon fueron usados para los datos independientes. Para los datos dependientes, se compararon los porcentajes utilizando la prueba de McNemar, las medias mediante la prueba t para datos emparejados y las medianas obtenidas de la prueba de Wilcoxon para datos dependientes.

Puntaje de propensión

Después de realizar una comparación inicial entre ambos grupos, pacientes y controles, observamos algunas diferencias estadísticamente significativas en algunas variables, como se muestra en las tablas 1 y 2. Debido a esto, hicimos una coincidencia proceso con "puntaje de propensión", seleccionando las variables por la multivariante de Regresión logística. El modelo resultante, presentado en la tabla 3, incluía las siguientes variables: edad, TRAP, osteocalcina, artritis reumatoide y quimioterapia. Para obtener un emparejamiento perfecto, perdimos 4 pacientes y solo 20 casos y finalmente se pudieron incluir 20 pacientes.

Para determinar la asociación entre el uso de los bifosfonatos y la osteonecrosis de maxilares, seleccionamos para cada caso un control similar (coincidencia). Este proceso se basó en un puntaje de propensión obtenido mediante la Regresión logística. Más concretamente, consideramos como puntaje de propensión la probabilidad:

$\Pr ON | X_1, \dots, X_k$, que fue definido por el modelo logístico:

$$\text{logit } \Pr ON | X_1, \dots, X_k = \beta_0 + \beta_1$$

Los marcadores de metabolismo óseo que mostraron asociación significativa con el ONM fue la edad en análisis univariante, mientras que el cáncer, quimioterapia y artritis reumatoide mostraron su asociación significativa en el análisis multivariante. Se realizó la Selección de variables basadas en el algoritmo de enumeración y criterio de información de Bayes (BIC). El modelo se resumió como coeficientes (SE), valores p (prueba de razón de verosimilitud) y odds-ratios, que se estimaron por intervalos de confianza al 95%.

Pareo

Luego llevamos a cabo un análisis emparejado 1 a 1 sin reemplazo en la base del puntaje de propensión estimado de cada paciente. Después del puntaje de propensión, las características basales de coincidencia se compararon con las pruebas de McNemar para variables binarias y las pruebas t y la prueba de Wilcoxon para las variables continuas, según corresponda. Además, evaluamos el éxito del puntaje de propensión que coincide con equilibrar las covariables en los 2 grupos utilizando diferencias estandarizadas.

Las diferencias estandarizadas de menos del 10% respaldan el supuesto de equilibrio entre los 2 grupos.

Regresión logística condicional

El punto final fue la tasa de sujetos tratados con bifosfonatos durante cinco años o más. Para cada uno de ellos, se realizó un modelo logístico que tiene la variable binaria en donde se consideraba la presencia / ausencia de ONM como covariable. Estos modelos fueron estimados por medio de la probabilidad condicional. De los modelos se obtuvo las odds ratios correspondientes, que se estimaron mediante Intervalos de confianza del 95%. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Examen físico

Se realizó un examen físico completo de cada paciente incluido en el estudio. La altura se midió sin zapatos y el peso con ropa ligera mediante una pesa. El índice de masa corporal (IMC) se derivó de la fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$.

Absorciometría de rayos X de energía dual (DXA)

La densidad mineral ósea (DMO) se midió con un DXA Hologic QDR 4500 Descubrimiento (Hologic, España). El área de interés de medida fue en la columna lumbar (L2-L4). En la zona femoral, se midieron dos regiones: cuello femoral y cadera total. El software proporcionado por el fabricante permitió separaciones anatómicas (93). Los resultados se expresaron en g / cm². La precisión del sistema (coeficiente de variación) fue 0.5% in vitro (fantasma óseo estándar) y 0.9% in vivo (12 pacientes

medidos dos veces en el mismo día). Todas las determinaciones fueron medidas por el mismo operador, por lo que no hay variación inter-observador. Las puntuaciones T se calcularon a partir de los valores de referencia previamente obtenidos de la población de Canarias (94).

Puntuación ósea trabecular (TBS)

Todas las mediciones de TBS se realizaron con el software TBS iNsight, versión 2.0.0.1 (Med-Imaps, Pessac, Francia). Este software usa la imagen DXA sin procesar de la columna anteroposterior para la misma región de interés que la medición DMO. El densitómetro fue calibrado usando antropomorfos fantasmas.

Mediciones de ultrasonido cuantitativo (QUS)

Todos los sujetos se sometieron a la medición del calcáneo por QUS. Esto fue llevado a cabo utilizando el sonómetro clínico Sahara (Hologic Inc., Bedford, MA). El sistema consta de 2 transductores desenfocados montados coaxialmente en una pinza de monitor. Un transductor actúa como transmisor y el otro como receptor. Los dos transductores se acoplan acústicamente al talón con almohadillas de goma blanda y un gel de acoplamiento a base de aceite. El dispositivo Sahara mide tanto la banda ancha de atenuación de ultrasonido (BUA) y la velocidad del sonido (SOS) en una región fija de interés en el calcáneo medio, y los resultados de BUA y SOS se combinan para proporcionar una estimación del índice de ultrasonido cuantitativo (QUI) utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{QUI} = 0.41 \times (\text{BUA} + \text{SOS}) - 571$$

Para todas las mediciones de QUS, los puntajes T y Z correspondientes fueron calculado según los datos normativos para la población española, previamente establecido por nuestro grupo de trabajo (55).

Mediciones bioquímicas

Se obtuvieron muestras de suero después de un ayuno nocturno. Se recogió sangre sin aditivos entre las 8:00 y las 9:00 am Después de la centrifugación a 1 500 g durante 10 min, el suero se dividió en partes alícuotas y se congeló a -20 ° C dentro de 1 h desde la

flebotomía hasta que se realizaron los análisis bioquímicos. La Hormona paratiroidea sérica (PTH) y 25-hidroxi-vitamina D (25-OHD) se midieron por electroquimioluminiscencia con Elecsys 170 PP (Modular Analytics) de Roche Diagnostic® (Basilea, Suiza). Para PTH, los coeficientes totales de variación (TCV) fueron de 1.6% a 10.9%, y para 25OHD TCVs fue de 4.9% usando muestras de control de calidad en nuestro laboratorio.

Los marcadores óseos de remodelación medidos para la formación fueron osteocalcina (OC) (inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, analizador Elecsys, Roche Diagnóstico, IN) y propéptido N-terminal de colágeno tipo 1 (PINP) (inmunoensayo de electroquimioluminiscencia Roche Diagnostics). Los marcadores para la reabsorción fueron fosfatasa ácida resistente a tartrato 5 β (TRAP5 β , colorimetría, Hitachi 704 Boehringer Mannheim GmbH) y telopéptido carboxiterminal de colágeno tipo I (CTX, inmunoensayo enzimático, analizador Elecsys CrossLaps, Roche Diagnostics SL, Barcelona, España).

Evaluación de fracturas

Las fracturas vertebrales frecuentes se observaron en la columna lateral mediante radiografías estándar en todas las áreas. Las fracturas vertebrales se definieron siguiendo los criterios semicuantitativos radiológicos de Genant (56). La presencia de las fracturas no vertebrales se documentó en primer lugar mediante un historial autoinformado con confirmación posterior en registros médicos hospitalarios o películas de rayos X.

7.5.3 RESULTADOS

La Tabla 6 muestra las características de las poblaciones estudiadas antes de la haber realizado el emparejamiento por el método de puntaje de propensión. Los pacientes con ONM tenían una mayor edad que los controles y también tenían una mayor prevalencia de cáncer, con tratamiento de quimioterapia, artritis reumatoide, terapia con esteroides orales y un uso de bifosfonatos durante más de 5 años, mientras que

los controles mostraron una mayor prevalencia de fracturas por fragilidad y fracturas de cadera materna.

Tabla 6. Características de las poblaciones antes del emparejamiento. Características clínicas.

	Control S	ONM	
	N = 874	N = 24	valor p
Edad, Años	62,4 ± 11,2	69.0 ± 11.0	0.005
Sexo masculino	111 (12,7)	4 (16,7)	0,535
Diabetes mellitus	134 (15,3)	5 (20,8)	0,401
Cáncer	94 (10,8)	11 (45,8)	<0.001
Quimioterapia	40 (4.6)	11 (45,8)	<0.001
Artritis reumatoide	18 (2.1)	9 (37,5)	<0.001
Esteroides orales	77 (8,8)	7 (29,2)	0.005
Fracturas por fragilidad	281 (32,3)	7 (29,2)	<0.001
Madre con fractura de cadera	100 (11,5)	2 (8.3)	<0.001
Cinco años o más con BF	117 (13,4)	8 (33,3)	0,012

Los datos son medias ± SD, medianas (IQR) y frecuencias (%)

La Tabla 7 muestra los valores bioquímicos, densitométricos y ultrasonográficos de las poblaciones estudiadas antes del emparejamiento. Los pacientes con ONM tenían valores más altos de TRAP, y valores más bajos de beta-crosslaps, P1NP y osteocalcina que los controles. La densidad mineral ósea fue mayor en los casos que en los controles, pero solo significativamente en L2-L4 ($p < 0.001$). Hubo una menor prevalencia de osteoporosis en pacientes con ONM con valores densitométricos (puntaje T < -2.5 en cualquiera de los sitios medidos: columna lumbar, cuello femoral o cadera total). No había diferencias estadísticas en la puntuación del hueso trabecular (TBS) y los parámetros cuantitativos de ultrasonido medidos en el calcáneo de ambos grupos de pacientes.

Tabla 7. Comparación de marcadores bioquímicos de remodelación ósea, hormonas y densitometría entre controles y pacientes con osteonecrosis de maxilares.

	Control S N = 874	ONM N = 24	valor p
<i>TRAMPA (UI / l)</i>	2,7 (2,3; 3,3)	3,2 (2,4; 3,9)	0,025
<i>TSH(UI / l)</i>	2,0 (1,3; 2,7)	2,4 (1,7; 3,2)	0,098
<i>Beta-crosslaps (pg / ml)</i>	0.4 (0.2; 0.6)	0.3 (0.2; 0.4)	0.001
<i>Osteocalcina (ng / ml)</i>	20,3 (13,7; 30,2)	13,4 (9,5; 19,4)	0.003
<i>PTH (pg / ml)</i>	49,3 (36,5; 78,5)	49,3 (36,1; 82,0)	0,793
<i>P1NP (µg / mL)</i>	42,7 (29,3; 60,3)	31,3 (20,1; 39,0)	0.001
<i>25-HCC (ng / ml)</i>	22,4 (16,0; 30,1)	21,6 (16,0; 30,2)	0.877
DXA			
<i>L2-L4(g / cm²)</i>	0.865 ± 0.173	0.992 ± 0.225	<0.001
<i>Cuello femoral (g / cm²)</i>	0.685 ± 0.133	0.736 ± 0.177	0,065
<i>Fémur total (g / cm²)</i>	0.816 ± 0.159	0.880 ± 0.169	0,054
<i>T-Score <-2.5</i>	Numero (%)	Numero (%)	
<i>Lumbar</i>	299 (34,5)	3 (12,5)	0,025
<i>Cuello femoral</i>	147 (17,0)	4 (16,7)	1
<i>Cadera total</i>	152 (17,6)	2 (8.3)	0,409
<i>Puntuación ósea trabecular (TBS)</i>	1.257 ± 0.121	1.273 ± 0.146	0,678
<i>TScore</i>	-2.375 ± 1.518	-2.163 ± 1.823	0,671
QUS			
<i>QUI</i>	79,4 ± 21,3	83,3 ± 25,3	0.422
<i>SOS (m / s)</i>	1516,2 ± 101,5	1529,4 ± 40,5	0.562
<i>BUA (dB / mHz)</i>	63,2 ± 19,7	64,8 ± 23,1	0,721

Los datos son medias ± SD, medianas (IQR) y frecuencias (%)

La tabla 8 muestra el puntaje de propensión obtenido por medio de la multivariante de regresión logística para ONM. Los valores elegidos fueron edad, valores séricos de TRAP y osteocalcina, la presencia de artritis reumatoide y haber recibido quimioterapia. El puntaje de propensión deducido de este modelo se muestra en La Figura 3 con sus emparejamientos. Esta dispersión muestra que la propensión de los puntajes son prácticamente idénticos dentro de los temas emparejados.

Tabla 8. Variables incluidas en el modelo para el cálculo del puntaje de propensión.

	Coficiente (SE)	valor p	O (IC del 95%)
<i>Años, por año</i>	0.100 (0.027)	<0.001	1.105 (1.049; 1.164)
<i>Trampa de registro, UI / L</i>	2.967 (0.927)	0.001	19,43 (3,16; 119,4)
<i>Log-osteocalcina, por ng / ml</i>	-1,609 (0,378)	<0.001	0.200 (0.095; 0.420)
<i>Artritis reumatoide</i>	3,511 (0,660)	<0.001	33,49 (9,18; 122,1)
<i>Quimioterapia</i>	3.543 (0.598)	<0.001	34,57 (10,7; 111,5)

El puntaje de propensión deducido de este modelo es:

$$\begin{aligned}
 \text{PS} = & 0.1 \times \text{edad} + 2.977 \times \log \text{FATR} - 1.609 \times \log \text{Osteocalcina} + 3.511 \times \text{Artritis} \\
 & + 3.543 \times \text{Quimioterapia}
 \end{aligned}$$

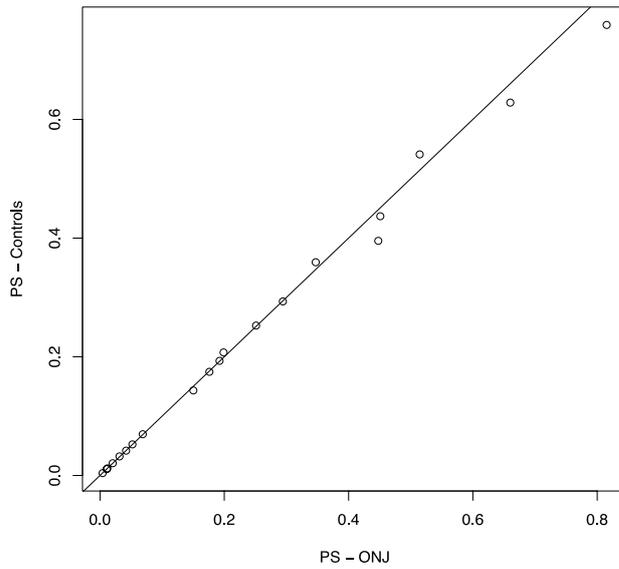


Figura 3: Puntajes de propensión emparejados

La Tabla 9 muestra los datos obtenidos cuando se compararon casos y controles después del emparejamiento realizado por los puntajes de propensión. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con la excepción de los niveles TSH sérica, que estaban en el rango normal. Sin embargo, realizamos la siguiente regresión logística usando esta hormona como covariable.

Tabla 9. Comparación de las variables estudiadas después del emparejamiento por puntaje de propensión.

	Control S N = 20	ONM N = 20	valor p	% Diferencia estandarizada
Años, años	69,5 ± 8,6	69,8 ± 10,9	0.922	2,80
Sexo masculino n (%)	3 (15.0)	3 (15.0)	1	0 0
Log-FATR	1.1 (0.9; 1.4)	1.1 (0.9; 1.3)	0.850	-7,59
TSH (UI / L)	1,7 (1,3; 2,4)	2,6 (1,9; 3,2)	0,018	-53,47
Beta-crosslaps (pg / mL)	0.3 (0.2; 0.4)	0.3 (0.1; 0.4)	0,375	-28,40
Log-osteocalcina (ng / ml)	2,7 (2,0; 3,0)	2,6 (2,2; 2,9)	0,659	-8,67
PTH (pg / ml)	43,8 (31,3; 67,6)	47,8 (36,1; 60,7)	0,478	26,01
P1NP (µg / mL)	42,7 (29,9; 52,7)	30,3 (19,1; 40,5)	0,089	-39,30
25-HCC (ng / ml)	22,0 (17,5; 27,7)	22,9 (17,8; 30,2)	0.623	44.02
Diabetes mellitus n (%)	5 (25,0)	4 (20,0)	1	-12,18
Quimioterapia n (%)	7 (35,0)	7 (35,0)	1	0 0
Artritis reumatoide n (%)	5 (25,0)	5 (25,0)	1	0 0
T-Score <-2.5				
Lumbar n (%)	6 (33,3)	3 (15.0)	0.371	-
Cuello femoral n (%)	2 (11,1)	4 (20,0)	1	-
Cadera total n (%)	3 (16,7)	2 (10.0)	0.617	-
Cinco o más años con BF n (%)	7 (35,0)	7 (35,0)	1	0 0

Los datos son medias ± SD, medianas (IQR) y frecuencias (%)

La Tabla 10 muestra los resultados de la regresión logística condicional para la exposición a los bifosfonatos durante 5 años o más. En ambos casos, no hubo asociación estadística entre el uso de bisfosfonatos y la presencia de ONM, ya sea solo o analizándolo mediante el valor de TSH como una covariable.

Tabla 10. Regresión logística condicional para la exposición a bisfosfonatos durante 5 años.

Salir	Covariables	valor p	O (IC del 95%)
<i>Cinco años o más con BF</i>			
	ONM	0,805	0.809 (0.151– 4.332)
	TSH	0.428	1.328 (0.659 - 2.675)

7.5.4 DISCUSIÓN

La patogénesis de la ONM causada por fármacos antirresortivos aún no se ha determinado.

Hay diferentes teorías, particularmente para ONM relacionada con bisfosfonato. La hipótesis más aceptada establece que Los medicamentos antirresortivos reducen el recambio óseo en la mandíbula, lo que resulta en una supresión excesiva que conducen a la ONM (34,64,95). Sin embargo, esta hipótesis se basa en unos pocos estudios en animales (96). También hay algunas inconsistencias en esta teoría. Como la ONM no se manifiesta en otros sitios, el recambio óseo de la mandíbula tiene que ser más alto que el de cualquier otro hueso del cuerpo que no haya sido probado. Llama la atención que estas lesiones aparecen exclusivamente en la mandíbula y no en otros huesos del cuerpo. Se cree que varios factores influyen en el proceso. La primera sería que la cavidad oral es la única región que expone el tejido óseo al ambiente externo, a través del surco gingival. Adicionalmente, los huesos maxilares están sujetos a un gran estrés funcional constantemente, lo que obliga que fisiológicamente la formación se de a un ritmo acelerado de hueso, superior a cualquier otro hueso de reemplazo, aumentado por procesos patológicos odontogénicos o actos quirúrgicos (97).

Probablemente la ONM es una enfermedad con una etiología multifactorial en la que los bisfosfonatos son solo un factor de riesgo para su producción (6,8,42,49,53), no es

solo uno y, de hecho, probablemente no sea el más importante (60,98). En algunos estudios se recoge que, aproximadamente el 20% de los pacientes que han desarrollado una ONM no eran tratados con bisfosfonatos (3,28,30,40,44,53,60,94,98). Debe ser tomado en cuenta que la ONM se observa principalmente y casi exclusivamente en pacientes que sufren de cáncer, que reciben además de bifosfonatos muchos otros fármacos, quimioterapia y radioterapia (11,24,29,39,41,53,60,94). Por otro lado, la patogenia de la ONM se ha relacionado con la extracción dental (26,38,39,45,49), la coexistencia de osteoporosis (66), diabetes mellitus (40), artritis reumatoide (97) y deficiencia de vitamina D (99). Otra razón contra el papel de Los bisfosfonatos en la etiología de la ONM es que la ONM también se ha descrito en pacientes que reciben denosumab y otros tratamientos oncológicos (9).

Nuestros resultados de marcadores de recambio óseo confirman la hipótesis de que no hay sobrepresión en la remodelación ósea en la patogénesis de la ONM, de acuerdo con los hallazgos reportados por otros autores (1,4,8,11,17,24,37,43,44,47,53). Nosotros encontramos niveles similares de vitamina D en ambos grupos, casos y controles, y eso fue lo esperado desde el principio. Entonces, la deficiencia de vitamina D no estaba relacionada con la presencia de ONM.

Los niveles de hormona paratiroidea (PTH) también fueron similares en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,478$), por lo que la presencia secundaria del hiperparatiroidismo no fue un factor relacionado con el desarrollo de ONM.

En nuestros casos y controles de pacientes, estudiamos la cantidad de hueso por DXA y la calidad del hueso por 2 métodos diferentes: puntaje de hueso trabecular, que es un nuevo método que evalúa la integridad de las trabéculas óseas (73) y por mediciones cuantitativas de ultrasonidos (QUS) a través del talón, un método que algunos autores consideran que valora la calidad del hueso (79,80). Nuestros resultados muestran que los pacientes con ONM tienen una mayor cantidad de hueso que los pacientes con osteoporosis y con una calidad ósea similar. Estos hallazgos están de acuerdo con

nuestros resultados sobre los marcadores de rotación de hueso, lo que probablemente significa que el hueso en la ONM es normal.

Los valores de TSH fueron las únicas diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles después del emparejamiento y mostró valores más altos en pacientes con ONM en comparación con los controles. Sin embargo, ambas figuras están incluidas en el rango de valores normales de nuestro laboratorio y lo valoramos como un hallazgo casual sin significación clínica. De hecho, no pudimos confirmar ninguna posible asociación entre la presencia de ONM y el consumo de bifosfonatos por 5 años o más.

Una limitación de nuestro estudio fue el número de pacientes incluidos, el pequeño número de casos que pudimos obtener en los que hubo inequívocamente un ONM y segundo, ante la dificultad de obtener un emparejamiento perfecto de coincidencia entre casos y controles.

7.5.5 CONCLUSIONES

En conclusión, nuestros resultados confirman que no existe una asociación casual directa entre el uso de bisfosfonatos después de 5 años y el desarrollo de ONM. Esto probablemente se deba al hecho de que en la patogénesis de esta enfermedad.

Pueden existir una serie de factores clínicos además del uso de bifosfonatos, como la presencia de un cáncer y la quimioterapia utilizada en su tratamiento, mala salud oral y dental, el uso de corticoides, tener diabetes y extracciones dentales.



BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

1. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(2):97-101.
2. Clark A, Pretty I. Up to 7% of referrals to oral and maxillofacial surgery are related to medication-related osteonecrosis of the jaws: how much is really out there? *BDJ Open.* 22 de febrero de 2022;8(1):5-5.
3. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res.* 1 de enero de 2015;30(1):3-3-23.
4. Bartl R, Mast G. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A pathophysiologic approach. *Bone.* 1 de enero de 2008;42(Supplement 1):S92.
5. Gunepin M, Derache F, De Jaureguibery J-P, Bladé J-S, Gisserot O, Cathelinaud O, et al. Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 1 de enero de 2013;19(1):21-21-31.
6. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Jódar Gimeno E, et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 1 de marzo de 2009;1(1):41-41-51.
7. Jaimes M, de Miranda Chaves Netto HD, Olate S, Alfonso Miranda Chaves M das G, de Albergaria Barbosa JR. Bufosfonatos y Osteonecrosis de los Maxilares. Consideraciones Sobre su Tratamiento. *Int J Morphol.* 1 de septiembre de 2008;26(3):681-681-8.
8. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 1 de diciembre de 2005;136(12):1658-1658-68.
9. Bagan J, Peydró A, Calvo J, Leopoldo M, Jiménez Y, Bagan L. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. *Oral Dis.* 1 de mayo de 2016;22(4):324-324-9.

10. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 de enero de 2001;19(2):558-558-67.
11. Trump DL. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B, Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group, Uro-Oncology Clinic, Centre Hospitalier de l'Université, de Montreal, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Québec, Canada: *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458–1468. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 1 de enero de 2003;21(5):408-408-408.
12. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1 de enero de 2007;18(1):25-25-34.
13. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 de junio de 2005;44(6):813-813-8.
14. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 1 de mayo de 2004;62(5):527-527-34.
15. Reid IR. New insights into ONJ. *IBMS BoneKEy*. 1 de enero de 2013;10(1):266-266-266.
16. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 1 de marzo de 2006;35(3):155-155-60.
17. Reid IR, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol*. 1 de enero de 2009;38(1):5-5-9.
18. HASMIM M, BIELER G, RÜEGG C. Zoledronate inhibits endothelial cell adhesion, migration and survival through the suppression of multiple, prenylation-dependent signaling pathways. *J Thromb Haemost*. 1 de enero de 2007;5(1):166-166-73.

19. Satomura K, Kon M, Tokuyama R, Tomonari M, Takechi M, Yuasa T, et al. Osteopetrosis complicated by osteomyelitis of the mandible: a case report including characterization of the osteopetrotic bone. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1 de enero de 2007;36(1):86-86-93.
20. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 3 de mayo de 2007;356(18):1809-1809-22.
21. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 de octubre de 2006;12(20 Pt 2):6222s-6222s-30s.
22. Correia Vde F, Caldeira CL, Marques MM. Cytotoxicity evaluation of sodium alendronate on cultured human periodontal ligament fibroblasts. *Dent Traumatol Off Publ Int Assoc Dent Traumatol.* 1 de diciembre de 2006;22(6):312-312-7.
23. Rubegni P, Fimiani M. Images in clinical medicine. Bisphosphonate-associated contact stomatitis. *N Engl J Med.* 30 de noviembre de 2006;355(22):e25-e25.
24. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 1 de noviembre de 2005;63(11):1567-1567-75.
25. Lee JK, Kim KW, Choi JY, Moon SY, Kim SG, Kim CH, et al. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in Korea: a preliminary report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 1 de febrero de 2013;39(1):9-9-13.
26. Kim KM, Rhee Y, Kwon Y-D, Kwon T-G, Lee JK, Kim D-Y. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab.* 2015;22(4):151.
27. Baqain ZH, Sawair FA, Tamimi Z, Bsoul N, Al Edwan G, Almasad JK, et al. Osteonecrosis of jaws related to intravenous bisphosphonates: the experience of a Jordanian teaching hospital. *Ann R Coll Surg Engl.* 1 de septiembre de 2010;92(6):489-489-94.
28. Lopes NM and V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence | EndNote Click [Internet]. [citado 3 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1007%2Fs00774-011-0299->

z&token=WzI4MDExMDMsIjEwLjEwMDcvczAwNzc0LTAxMS0wMjk5LXoiXQ.HcZItRzPKZddDqv7
CHrRsEYv5IU

29. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial - ScienceDirect [Internet]. [citado 3 de marzo de 2022].

Disponible en:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204513701748?casa_token=Xpa0Bu_DUbcAAAAA:XkcwQBvf_n5aUyNeY7DnXAOgPthV8TqKKm2od4RLibfznVsgv3vcDuWg6GwYntHar3gVDM23Xw

30. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):826-36.

31. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 1 de junio de 2008;19(6):733-59.

32. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, Nino AJ, See K, Krohn K, et al. Teriparatide for Acceleration of Fracture Repair in Humans: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of 102 Postmenopausal Women With Distal Radial Fractures. *J Bone Miner Res.* 1 de febrero de 2010;25(2):404-404-14.

33. Zoledronic Acid Induces Significant and Long-Lasting Modifications of Circulating Angiogenic Factors in Cancer Patients | *Clinical Cancer Research* | American Association for Cancer Research [Internet]. [citado 3 de marzo de 2022]. Disponible en:

<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/9/8/2893/204819/Zoledronic-Acid-Induces-Significant-and-Long>

34. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 1 de mayo de 2009;67(5 Suppl):61-61-70.

35. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells - ScienceDirect [Internet]. [citado 3 de marzo de 2022]. Disponible en:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328208000069?casa_token=_3qRldi

oQL8AAAAA:D7oCiv_8XZL_nhIWQZEqweLFi8Te2tPb0qxcWvV1nWYptA56XEFDC_m9cFOTWIG-gGUKF1aUPw

36. Corrado A, Santoro N, Cantatore FP. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Joint Bone Spine*. 1 de enero de 2007;74(1):32-32-8.
37. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int*. 1 de diciembre de 2011;22(12):2951-61.
38. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 1 de agosto de 2013;71(8):1360-1360-6.
39. Japanese Study Group of Co-operative Dentistry with Medicine (JCDM), Hasegawa T, Komori T, Iwata E, Kobayashi M, Hayashida S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int*. 1 de enero de 2019;30(1):231-231-9.
40. Peer A, Khamaisi M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res*. 1 de febrero de 2015;94(2):252-252-60.
41. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol*. 1 de noviembre de 2008;44(11):1088-9.
42. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1 de junio de 2011;40(6):605-11.
43. Akintoye SO, Hersh EV. Risks for Jaw Osteonecrosis Drastically Increases After 2 Years of Bisphosphonate Therapy...Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, Voinea-Griffin AE; CONDOR Collaborative Group, Beadnell S, et al. *J Dent Res* 2011;90(4):439-44. *J Evid-Based Dent Pract*. 1 de junio de 2012;12(2):116-116-8.
44. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, et al. A Retrospective Study Evaluating Frequency and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in 576 Cancer Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates. *Am J Clin Oncol*. agosto de 2012;35(4):386-92.

45. Diniz-Freitas M, López-Cedrún JL, Fernández-Sanromán J, García-García A, Fernández-Feijoo J, Diz-Dios P. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Clinical characteristics of a series of 20 cases in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. septiembre de 2012;17(5):e751-8.
46. Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 1 de mayo de 2008;30(3):145-145-56.
47. Ulmner M, Jarnbring F, Törning O. Osteonecrosis of the Jaw in Sweden Associated With the Oral Use of Bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg* 02782391. 1 de enero de 2014;72(1):76-76-82.
48. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients. *J Can Dent Assoc*. 1 de enero de 2011;77:1-1-8.
49. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 1 de noviembre de 2011;142(11):1243-51.
50. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent*. 1 de agosto de 2013;61(5):33-33-9.
51. Osteonecrosis of the jaw – Prevention and treatment strategies for oral health professionals - ScienceDirect [Internet]. [citado 5 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837513006131?casa_token=zeaUY-uyG4gAAAAA:jX3qXX59Q0svfRNOIN960sBsFtdCQhPAEd3oA3cOVeIxTTKW9hktbZT15Zf8zAWn8svXvFMUNQ
52. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 1 de mayo de 2009;67(5 Suppl):85-85-95.
53. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 21 de febrero de

2022 [citado 5 de marzo de 2022]; Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239122001483>

54. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1 de marzo de 2013;24(3):991-991-8.

55. al MS et. Quantitative Ultrasound Calcaneus Measurements: Normative Data and Precision in the Spanish Population | EndNote Click [Internet]. [citado 6 de marzo de 2022]. Disponible en:

<https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1007%2Fs001980200059&token=WzI4MDExMDMsIjEwLjEwMDcvczAwMTk4MDIwMDA1OSJd.58TafymCdWYJIT3mW-AfmmdQeWA>

56. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137-48.

57. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Nurs Ethics*. 1 de enero de 2002;9(1):105-105-9.

58. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, et al. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1 de septiembre de 2008;106(3):389-389-91.

59. Assael LA. Oral Bisphosphonates as a Cause of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Clinical Findings, Assessment of Risks, and Preventive Strategies. *J Oral Maxillofac Surg*. 1 de mayo de 2009;67(5, Supplement):35-43.

60. Sosa Henríquez M, Vicente Barrero M, Bocanegra Pérez S. Osteonecrosis de los maxilares: nuevas evidencias sobre su etiopatogenia. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 1 de marzo de 2011;3(1):5-5-6.

61. Aspenberg P. Osteonecrosis of the jaw: what do bisphosphonates do? [Internet]. 2006 [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en:
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=17044800&site=eds-live>

62. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Osteomalacia: the missing link in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws? *The oncologist*. 1 de enero de 2012;17(8):1114-1114-9.

63. Kwon YD, Ohe JY, Kim DY, Chung DJ, Park YD. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clin Oral Implants Res.* 1 de enero de 2011;22(1):100-100-5.
64. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. *Int J Dent.* 1 de septiembre de 2014;2014:e471035.
65. al AAK et. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus | EndNote Click [Internet]. [citado 4 de marzo de 2022]. Disponible en:
https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1002%2Fjbm.2405&token=WzI4MDExMDMsIjEwLjEwMDIvamJtci4yNDA1Ii0.dh_-Coc2Z2AZkex5gfMItHTbhul
66. Huang YF, Chang CT, Muo CH, Tsai CH, Shen YF, Wu CZ. Impact of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw on osteoporotic patients after dental extraction: a population-based cohort study. *PLoS One.* 16 de abril de 2015;10(4):e0120756-e0120756.
67. Aspenberg P, Schilcher J, Fahlgren A. Histology of an undisplaced femoral fatigue fracture in association with bisphosphonate treatment. Frozen bone with remodelling at the crack. *Acta Orthop.* 1 de agosto de 2010;81(4):460-460-2.
68. al NR et. Clinical, Radiographic, and Biochemical Characterization of Multiple Myeloma Patients with Osteonecrosis of the Jaw | EndNote Click [Internet]. [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1158%2F1078-0432.ccr-07-1430&token=WzI4MDExMDMsIjEwLjEwMDIvamJtci4yNDA1Ii0.dh_-Coc2Z2AZkex5gfMItHTbhul
69. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 14 de febrero de 2001;285(6):785-95.
70. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. ¿Hay vida más allá de la densitometría ósea? *Med Clin (Barc).* 1 de enero de 2011;136(14):623-623-4.
71. De Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. Los ultrasonidos, la densitometría, el T-Score y los criterios de la organización mundial de la salud para el diagnóstico de la osteoporosis. *Rev Esp Enfermedades Metabólicas Óseas.* 2002;11(5):165-6.
72. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. [Quantitative ultrasound, densitometry and osteoporosis]. [Internet]. 2007 [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en:

<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=17590088&site=eds-live>

73. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1 de marzo de 2014;29(3):518-518-30.

74. Pothuau L, Barthe N, Krieg MA, Mehse N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 1 de abril de 2009;12(2):170-170-6.

75. Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B, the Scientific Committee of the GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses). Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int.* 1 de mayo de 2012;23(5):1489-501.

76. Warzecha M, Czerwiński E, Amarowicz J, Berwecka M. Trabecular Bone Score (TBS) in Clinical Practice - Review. *Ortop Traumatol Rehabil.* 31 de octubre de 2018;20(5):347-347-59.

77. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone.* 1 de septiembre de 2015;78:216-216-24.

78. Rampersad C, Whitlock RH, Leslie WD, Rigatto C, Komenda P, Bohm C, et al. Trabecular bone score in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 1 de octubre de 2020;31(10):1905-1905-12.

79. Raum K, Grimal Q, Varga P, Barkmann R, Glüer C, Laugier P. Ultrasound to Assess Bone Quality. *Curr Osteoporos Rep.* 1 de junio de 2014;12(2):154-154-62.

80. Glüer CC. Quantitative Ultrasound--it is time to focus research efforts. [Internet]. 2007 [citado 6 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=16949359&site=eds-live>

81. Motta ACF, Macedo LD de, Santos GG, Guerreiro CT, Ferrari T, Oliveira TFL de, et al. Quantitative ultrasound at the hand phalanges in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Braz Oral Res.* 9 de octubre de 2015;29:01-9.

82. Relationship Between Changes in Bone Mineral Density and Fracture Risk Reduction With Antiresorptive Drugs: Some Issues With Meta-Analyses - Delmas - 2004 - Journal of Bone and Mineral Research - Wiley Online Library [Internet]. [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1359/JBMR.0301228>
83. Dixon SJG and T. Impact of Treatments for Postmenopausal Osteoporosis (Bisphosphonates, Parathyroid Hormone, Strontium Ranelate, and Denosumab) on Bone Quality: A Systematic Review | EndNote Click [Internet]. [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1007%2Fs00223-010-9420-x&token=WzI4MDExMDMsIjEwLjEwMDcvczAwMjIzLTAxMCO5NDIwLXgiXQ.7kqGaKCXZNji61NfCxsHx69Vgoc>
84. Ramírez L, López-Pintor RM, Casañas E, de Arriba L, Hernández G, Arriba L de. New Non-Bisphosphonate Drugs that Produce Osteonecrosis of the Jaws. Oral Health Prev Dent. 15 de diciembre de 2015;13(5):385-385-93.
85. al RAA et. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research | EndNote Click [Internet]. [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1002%2Fjbmr.2708&token=WzI4MDExMDMsIjEwLjEwMDIvbmVqYXNzA4Ii0.y1IKvNJZukL6jI6TWIwexd8DwoE>
86. al PA et. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement | EndNote Click [Internet]. [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1016%2Fj.maturitas.2017.04.008&token=WzI4MDExMDMsIjEwLjEwMTYvai5tYXR1cmI0YXMuMjAxNy4wNC4wMDgiXQ.ifzqg4kX6ijxM4wmrIJRNxvqfjk>
87. al DMB et. Continuing Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis — For Whom and for How Long? | EndNote Click [Internet]. [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1056%2Fnejmp1202623&token=WzI4MDExMDMsIjEwLjEwNTYvbmVqYXNzA4Ii0.pq2ze4pp-katRc-etQm7VhPS3I0>
88. Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. Stat Med. 30 de mayo de 2008;27(12):2037-2037-49.

89. Lechner M. Program Heterogeneity and Propensity Score Matching: An Application to the Evaluation of Active Labor Market Policies. *Rev Econ Stat.* 1 de mayo de 2002;84(2):205-20.
90. Paul R. Rosenbaum, Donald B. Rubin. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika.* 1 de abril de 1983;70(1):41-41-55.
91. Pearl J. *Causality.* Cambridge University Press; 2009. 487 p.
92. Zandt TV. Numerical Issues in Statistical Computing for the Social Scientist. [Internet]. 2005 [citado 6 de marzo de 2022]. Disponible en:
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=22607372&site=eds-live>
93. Duboeuf F, Braillon P, Chapuy MC, Haond P, Hardouin C, Meary MF, et al. Bone mineral density of the hip measured with dual-energy X-ray absorptiometry in normal elderly women and in patients with hip fracture. *Osteoporos Int.* 1 de septiembre de 1991;1(4):242-9.
94. Sosa M, Hernández D, Estévez S, Rodríguez M, Limiñana JM, Saavedra P, et al. The Range of Bone Mineral Density in Healthy Canarian Women by Dual X-ray Absorptiometry Radiography and Quantitative Computer Tomography. *J Clin Densitom.* 1 de diciembre de 1998;1(4):385-93.
95. Orriss IR, Key ML, Colston KW, Arnett TR. Inhibition of osteoblast function in vitro by aminobisphosphonates. *J Cell Biochem.* 1 de enero de 2009;106(1):109-109-18.
96. Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, Li Y. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 1 de diciembre de 2006;288(12):1243-1243-9.
97. al TF et. Dental treatments, tooth extractions, and osteonecrosis of the jaw in Japanese patients with rheumatoid arthritis: results from the IORRA cohort study | EndNote Click [Internet]. [citado 6 de marzo de 2022]. Disponible en:
<https://click.endnote.com/viewer?doi=10.1007%2Fs00774-016-0763-x&token=WzI4MDExMDMsljEwLjEwMDcvczAwNzc0LTAxNi0wNzYzLXgiXQ.XDlx16y5of4Xl-TjwAm8Sc1JrXc>
98. al MB-P et. Bone metabolism and clinical study of 44 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws | EndNote Click [Internet]. [citado 6 de marzo de 2022]. Disponible en:
<https://click.endnote.com/viewer?doi=10.4317%2Fmedoral.17946&token=WzI4MDExMDMsljEwLjQzMtYzVWkb3JhbC4xNzk0NiJd.YbzUtOvntmzTpueUZqV2AG6gP5c>

99. Heim N, Warwas FB, Wilms CT, Reich RH, Martini M. Vitamin D (25-OHD) deficiency may increase the prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 1 de diciembre de 2017;45(12):2068-2068-74.



ANEXOS



PROTOCOLO DE ESTUDIO

Muestra del estudio:

- Grupo Casos: pacientes no oncológicos que han sufrido osteonecrosis de maxilares.
- Grupo control: pacientes con osteoporosis que han tomado bifosfonatos durante 5 años y que no tienen fractura atípica ni osteonecrosis de maxilares.

Metodología para la selección de pacientes:

- Con la colaboración del Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Insular recogeremos todos los casos diagnosticados de “Osteonecrosis de maxilares” en pacientes que NO tienen cáncer y que cumplan los criterios de la Sociedad Española de Cirugía Maxilofacial y de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) en los últimos 5 años.
- Como controles se utilizarán a los pacientes atendidos en la Unidad Metabólica Ósea del Hospital Universitario Insular, que hayan recibido bifosfonatos durante un mínimo de 5 años y que no tengan fractura atípica ni osteonecrosis maxilar.

Protocolo de trabajo para todos los grupos:

- Historia clínica detallada y exploración física.
- Se les solicitará el consentimiento informado por escrito.
- Densitometría radiológica dual (DXA) en columna lumbar y extremidad proximal del fémur.
- Medición de los parámetros de ultrasonografía en el calcáneo.
- Determinaciones de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, tanto de formación como de resorción.
- Estudio de la calidad del hueso por medio del Trabecular Bone Score.

Planificación temporal:

En cuanto a la recogida de datos y valoración de los pacientes ya está concluida. Actualmente nos encontramos en la fase de análisis de datos y elaboración del primer artículo para enviarlo a la JCR (Journal Citations and Research).



CONSENTIMIENTO POR ESCRITO: Estudio de la calidad del hueso

Título del estudio: ESTADO CUALITATIVO Y CUANTITATIVO ÓSEO GENERALIZADO EN LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES. EFECTOS DE LOS BIFOSFONATOS

Referencia Nº (si es que tiene): RZ301-397.5

Investigador responsable del estudio (IP): Manuel Sosa Henríquez

Responsable Médico: Manuel Sosa Henríquez

1. Yo..... declaro que he leído el Documento de Información sobre el estudio para los participantes.

Este es un estudio donde se va a proceder a la recogida de los datos de los pacientes incluidos dentro de la unidad de metabolismo óseo procedentes de las pruebas de Densitometría ósea, analítica de marcadores de remodelado óseo, ultrasonografía del calcáneo en las cuales no hay ningún riesgo para los pacientes.

2. Se me ha entregado una copia del Documento de Información sobre el estudio para los participantes y sé que puedo solicitar una copia de este consentimiento informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar.
3. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.
4. Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras biológicas (sangre, orina, DNA, DXA, Biomarcadores de remodelado óseo) con una clave (de forma anónima).
5. Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en el Documento de Información sobre el estudio para los participantes. Sé que las muestras obtenidas sólo serán utilizadas con los fines descritos en la investigación y serán destruidas antes del final de 2025
6. Autorizo al equipo investigador a usar la información clínica y genética recogida con los objetivos descritos en el proyecto, entendiendo que dicha información será usada de forma anónima, es decir no se podrá vincular la información publicada en artículos o presentada en congresos con mi persona.
7. Comprendo que tengo los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a mis datos de carácter personal de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales, conforme a lo descrito en la Hoja de Información sobre el estudio.

DOY mi consentimiento voluntariamente para que se me realice el estudio de la calidad del hueso.

DOY mi consentimiento voluntariamente para que las muestras obtenidas se almacenen en biobancos destinados a investigación, siempre y cuando se mantenga el anonimato.

Fecha:

Firma del/de la participante:

Constato que he explicado las características y el objetivo del estudio y los riesgos y beneficios potenciales a la persona, cuyo nombre aparece escrito más arriba. El voluntario consiente en participar por medio de su firma fechada en persona.

Fecha:
testigo:

Firma del/de la Investigador/a

Firma del/de la

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el voluntario